



INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS CASTILLA Y LEÓN (INCyL)

Y

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

**MÁSTER TRASTORNOS DE LA COMUNICACIÓN:
NEUROCIENCIA DE LA AUDICIÓN Y EL LENGUAJE**

Trabajo Fin de Máster

**Influencia del tratamiento biomédico en la sintomatología de personas
con Trastorno del Espectro Autista (TEA)**

Autor:

Pamela Benítez Lorenzo

Tutores:

José María Criado Gutiérrez

Antonio de la Fuente Juan

Junio de 2017, Salamanca

Declaración de autoría

Pamela Benítez Lorenzo, con documento de identidad Y4985076-R, y estudiante del Máster en Trastornos de la Comunicación: Neurociencia de la Audición y el Lenguaje de la Universidad de Salamanca, en relación con el Trabajo de Fin de Máster presentado para su evaluación en el curso 2016-2017:

Declaro y asumo la originalidad del TFM titulado "**Influencia del tratamiento biomédico en la sintomatología de personas con Trastorno del Espectro Autista (TEA)**", el cual he redactado de forma autónoma, con la ayuda de literatura y fuentes citadas en la bibliografía, y que he identificado como tales todas las partes tomadas, conforme a su sentido.



Fdo. Pamela Benítez Lorenzo
Junio 19 de 2017
Salamanca, España

Influencia del tratamiento biomédico en la sintomatología de personas con Trastorno del Espectro Autista (TEA)

Autor: Pamela Benítez Lorenzo

Instituto de Neurociencias Castilla y León (INCyL)

Universidad de Salamanca

Tutor(es): José María Criado Gutiérrez y Antonio de la Fuente Juan

Correo electrónico: pamelabenitezlorenzo@gmail.com

Teléfono: 617 214 781

Índice

Contenido	Págs.
Agradecimientos	5
Resumen	6
Introducción	7
Hipótesis	9
Objetivo General	9
Procedimiento	10
Bases consultadas.....	10
Análisis.....	11
Resultados	12
1. Nutrición: Alergias e intolerancias alimenticias asociadas al gluten y caseína.....	12
1.2 Nutrición: Administración de suplementos.....	16
2. Permeabilidad intestinal aumentada.....	19
3. Deterioro de la flora intestinal.....	20
4. Absorción y digestión de carbohidratos.....	22
5. Especies reactivas y estrés oxidativo.....	23
6. Otros procesos metabólicos.....	24
Discusión	27
Conclusiones	30
Referencias	31

Agradecimientos

A Dios, por hacer de su voluntad conforme a los deseos de mi corazón y guiarme.

A mi familia, en especial a mi abuela Luisa y tía Esperanza, por representar mis dos pilares aún distancia. Gracias por creer en mí siempre y brindarme ánimos para continuar, cumpliendo una meta más. Igualmente a mis padres, Luis y Martha. A mis hermanos, por inspirarme a darles mi ejemplo de perseverancia.

Al Ministerio de Educación Superior, Ciencia y Tecnología de mi país (República Dominicana), por abrirme nuevas puertas como profesional y permitir mi desarrollo académico en el extranjero.

A la Universidad de Salamanca y cada uno de los profesores del máster, agradezco la oportunidad de expandir mis conocimientos a través de sus estudios.

A mis tutores, José María Criado Gutiérrez y Antonio de la Fuente Juan, quienes se mostraron dispuestos a colaborar en mi trabajo.

A todos mis compañeros, por compartir esta experiencia, el apoyo y las palabras de aliento.

Influencia del tratamiento biomédico en la sintomatología de personas con Trastorno del Espectro Autista (TEA)

Resumen

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) se caracteriza por déficits en la interacción social y comunicación, además de alteraciones conductuales. Su desarrollo no solo implica un aspecto neurológico, sino también una etiología multifactorial que aún no es exacta. En este sentido, se describen estudios que abordan discusiones sobre el eje intestino-cerebro, y la relación del trastorno con alteraciones en la flora intestinal, metabolismo, alergias/intolerancias alimenticias, sistema inmune y estrés oxidativo. De esta manera, la implementación de dietas libre gluten y caseína, conjuntamente con suplementos de nutrientes esenciales, juegan un papel importante en la sintomatología de estas personas. A través de una revisión de literatura, se encontraron investigaciones sobre la influencia del tratamiento biomédico como una práctica complementaria, para mejorar la calidad de vida en esta población. Existieron algunos casos favorables siguiendo este enfoque, sin embargo todavía no se proporciona suficiente evidencia científica.

Palabras claves: Trastorno del Espectro Autista; eje intestino-cerebro; dieta libre de gluten y caseína; tratamiento; biomédico; suplementos; alimentación.

Influence of the biomedical treatment on the symptoms of people with autism spectrum disorder (ASD)

Abstract

The autism spectrum disorder (ASD) is characterized by deficits in social interaction and communication, besides behavioral changes. The spectrum's development not only implies the neurological aspect, but also a multifactorial etiology that is not even accurate. In this sense, studies dealing with discussions about the gut-brain axis, associating the autistic disorder with alterations in intestinal flora, metabolism, food intolerances/allergies, immune system and oxidative stress. This way, the gluten-casein free diets and nutritional supplements, play an important role in the symptomatology of these people. Through a literature review, we found researches about the influence of the biomedical treatment as complementary practice to improve life conditions. There were some favorable cases following this approach, however is still not provided sufficient scientific evidence.

Keywords: Autism Spectrum Disorder; gut-brain axis; gluten and casein free diet; treatment; biomedical; supplements; nutrition.

Introducción

Según datos actualizados por Centros de Control y Prevención, el Trastorno del Espectro Autista (TEA) prevalece en 1 de cada 88 niños, en Estados Unidos (Buie, 2013). El número de casos existentes en España no han sido registrados oficialmente, pero cifras de estudios epidemiológicos por la *Autism Europe* estiman 1 de cada 100 (Confederación Autismo España, 2014).

De acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, DSM- 5 (American Psychiatric Association, 2014) el Trastorno del Espectro Autista se caracteriza por déficits persistentes en la comunicación e interacción social a través de múltiples contextos, como: reciprocidad socio-emocional, pobre integración entre la comunicación verbal y no verbal, dificultades de relaciones y patrones de conductas restrictivos o repetitivos.

La familia se ha considerado como parte activa, involucrada en la intervención de sus hijos con TEA, pero debido a la particularidad de cada caso y sintomatología, lo que funciona en unos, es distinto en otros. De esta manera se resalta la carencia de una etiología única y definida en el trastorno del espectro autista, describiendo una variedad de factores implicados: procesos metabólicos, inmunológicos, alergias alimenticias, toxicidad por metales pesados, disbiosis, sobre crecimiento de hongos (como *Cándida Albicans*), carga bacteriana e incluso déficits de nutrientes. Las investigaciones hacen énfasis, en las alteraciones del intestino influenciadas muchas veces por el uso de antibióticos, hormonas, pesticidas, aditivos químicos, conservantes y déficits enzimáticos (González, 2005).

La búsqueda se expande y los estudios no se limitan a las vías tradicionales de intervención en el TEA (uso de estrategias conductuales y educativas), sino que también analizan otras que podrían complementarse, como la implementación de dietas y uso de suplementos nutricionales (Whiteley y Shattock, 2005).

Parracho (2005), propone la incorporación de alimentos pre y probióticos, además de vitaminas en personas con TEA, mientras que Millward, Ferriter, Calver, y Connell-Jones, (2008) defienden el uso de las dietas de eliminación del gluten y caseína (la más común), debido a que algunos de los síntomas en estas personas podrían ser resultado de péptidos opioides, que se forman a partir de la descomposición incompleta de estas proteínas.

Elder (2008), describe un aumento en la permeabilidad intestinal, cuadro también conocido, como síndrome de intestino permeable (*leaky gut*), que permite a los péptidos cruzar la membrana intestinal, alcanzar el torrente sanguíneo y atravesar la barrera hematoencefálica. De esta manera, actúa sobre el sistema de opiáceos y los mecanismos de neurotransmisión dentro del sistema nervioso central, afectando a numerosas áreas cerebrales y alterando su funcionamiento. Esto argumentaría la aparición de síntomas neurológicos que se han asociado con problemas gastrointestinales como consecuencia de la ingesta de cereales y productos lácteos

Higuera (2010), defiende la nutrición como un aspecto importante en el desarrollo del trastorno del espectro autista, explicando las dificultades metabólicas y la incapacidad de sintetizar las moléculas de gluten y caseína. De este modo, cuando el intestino está inflamado, pierde su papel protector, de absorción de nutrientes, producción enzimática y de microorganismos, por lo que un aumento de su permeabilidad afectaría a todos los sistemas, causando una variedad de síntomas gastrointestinales, alergias, dificultades del sueño e irritabilidad. Si el intestino no funciona de forma regular o adecuada, es más propenso a la acción de bacterias, parásitos o levaduras. Mediante este mecanismo se justifica la base fisiopatológica de la interacción entre trastornos gastrointestinales y sintomatología neurológica (Marcus, 2012).

A la vista del auge sobre discusiones de las alteraciones neurológicas e intestinales, y etiología multifactorial en personas con TEA, este trabajo está orientado a examinar el efecto del tratamiento biomédico en la sintomatología de esta población.

Hipótesis

- La etiología multifactorial del TEA no describe únicamente el aspecto neurológico en el desarrollo del trastorno, sino también, la relación intestino-cerebro y alteraciones: flora intestinal, sistema inmune, metabolismo y estrés oxidativo.
- El tratamiento biomédico se considera una práctica complementaria para la sintomatología de las personas con trastorno del espectro autista.
- La implementación de la dieta libre de gluten y caseína, conjuntamente con suplementos nutricionales, contribuyen a paliar las alteraciones neurológicas e intestinales en personas con trastorno del espectro autista.

Objetivo general

Realizar una actualización de los estudios efectuados sobre la influencia del tratamiento biomédico en la sintomatología de personas con TEA.

Procedimiento

Bases Consultadas: En una primera fase se realizó una revisión de literatura en las bases de datos: pubmed, medline, scopus, y psycinfo; además de publicaciones en scholar google. En la Tabla 1 se describen las estrategias de búsqueda, utilizando palabras claves como autism dietary treatment, nutrition, gastrointestinal disorders, gluten and casein, gut psychology, además de utilizar algunos límites: artículos científicos y académicos, revistas, ensayos clínicos. Hubo una búsqueda total de 929 publicaciones.

Tabla 1. Estrategias de búsqueda utilizadas

Base De Datos	Palabras Claves	Límites	Número de Resultados
Pubmed	Autism dietary treatment	Clinical trials; Journal Articles; Reviews; From 2000 to 2017; Free full text	96
Medline	Autism AND diet AND gastrointestinal symptoms	Academic Journals; 2000-2017; Abstract Available Linked Full Text; Humans; English Language.	9
Scopus	ASD AND nutrition AND gastrointestinal AND disorders	Sin límites	12
Psycinfo	Autism spectrum disorders AND gluten casein free AND diet	All Journals; 2000-2017; English	15
Scholar Google	Gut psychology syndrome or leaky gut in autism; Autismo, manifestaciones gastrointestinales y nutrición	PDF; Sólo páginas en español-inglés; Cualquier momento	532 251

Análisis: En una segunda fase, se seleccionaron 71 artículos de la búsqueda total. Para los resultados, se tomaron exclusivamente 14 estudios correspondientes a dietas de eliminación, 19 con relación a las alergias e intolerancias alimenticias, asociaciones del gluten y caseína a síntomas neurológicos e intestinales, y suplementos nutricionales. Otros 38, referentes a consideraciones sobre factores etiológicos en la sintomatología del TEA: estrés oxidativo, metabolismo, alteraciones gastrointestinales, flora intestinal y sistema inmune.

Se consultaron 2 páginas web para datos de prevalencia del TEA en Europa, los cuales fueron extraídos de la Organización *Autism Europe* y Confederación Autismo España.

En algunas de las bases de datos se delimitó un intervalo de tiempo, a partir del año 2000 hasta 2017. Así también, publicaciones realizadas en años inferiores al 2000, sin límite de fechas, se incluyeron para comparar investigaciones con enfoques tradicionales y actuales.

Se seleccionaron publicaciones que investigaran en personas con TEA, sintomatología asociada al eje intestino-cerebro, con un abordaje biomédico: nutrición/alimentación, dietas, suplementos, factores etiológicos. De población infantil, adolescente y adulta sin rango de edad establecido; En idioma inglés y español. Se consideraron estudios empíricos y reportes de casos clínicos.

Se descartaron aquellas publicaciones cuya población objeto de estudio no estaba diagnosticada de TEA, y/o que no incluyese: aspectos orgánicos/biológicos/neurológicos en el desarrollo del trastorno, tratamiento e intervención, así como las que no permitían acceso completo al texto. Igualmente, los experimentos con animales fueron excluidos.

Resultados

1. Nutrición: Alergias e intolerancias asociadas al gluten y caseína

Con anterioridad al año 2000, Dohan (1966), ya había planteado la relación entre la sensibilidad al gluten y la esquizofrenia, defendiendo el papel de las alergias alimenticias, que podrían vincularse con la aparición de síntomas neurológicos (Buie, 2013).

Dohan (1966), realizó su estudio de hábitos alimenticios en personas con esquizofrenia, observando cómo sus síntomas no estaban presentes en aquellos con una alimentación libre de cereales como la avena. Sin embargo, encontró que existían algunas alteraciones neurológicas en niños y adultos sometidos a una dieta con gluten. Estos estudios han avalado la hipótesis de la sobrecarga de péptidos derivados de proteínas del gluten y caseína, asociándolo a los trastornos neurológicos (Cade et al., 2000)

Lucarelli et al. (1995), continuaron apoyando la hipótesis de Dohan, y describieron que los péptidos de alimentos determinan los efectos tóxicos en el sistema nervioso central. En este estudio se analizó la influencia de la dieta libre de leche de vaca en 36 personas con TEA. Se encontraron altos niveles de anticuerpos IgA de caseína, lactoalbúmina y beta lactoglobulina en estas personas. Los resultados fueron significativos en el grupo experimental en comparación con el grupo control ($N=20$). Lo que sugirió que la eliminación de la leche en la población con trastorno del espectro autista presume una relación con los síntomas conductuales.

Las investigaciones de Jyonouchi, Geng, Ruby, Reddy, y Zimmerman-Bier (2005), evaluaron la relación entre la producción de citoquina como un marcador de hipersensibilidad alimentaria no alérgica o *NFH (Non-allergic Food Hypersensitivity)* y síntomas gastrointestinales. Se obtuvieron células mononucleares de sangre periférica (*PBMCs*) de 109 niños con TEA y 15 niños con hipersensibilidad alimentaria no alérgica, con un grupo control sin trastorno del espectro autista ($N=19$). Se reportaron problemas gastrointestinales como diarrea y estreñimiento.

Jyonouchi, Geng, Ruby, Reddy, y Zimmerman-Bier (2005) evaluaron la producción de linfocitos T colaboradores o cooperadores (*T helper cells*) de tipo 1 (Th1), 2 (Th2) y citoquinas reguladoras de *PBMCs*, estimuladas con proteína de leche entera de vaca (CMP y sus principales componentes caseína, beta lactoglobulina y alfa lacto albúmina), gliadina y soja.

Las células mononucleares de sangre periférica de niños con TEA y síntomas gastrointestinales produjeron el factor necrosis tumoral alfa o *TNF-alfa/IL-12 (Tumor Necrosis Factor)*, con la proteína de leche de vaca en comparación con el grupo control, además se produjeron más *TNF- alfa/ IL-12* con la gliadina. Para estos autores (Jyonouchi et al., 2005), la hipersensibilidad alimentaria no alérgica señaló los síntomas gastrointestinales y los posibles beneficios de intervención nutricional con una dieta libre de gluten y caseína en niños con el trastorno del espectro autista.

En una encuesta a padres realizada por Gurney, McPheeters, y Davis (2006), se demostró una incidencia significativamente mayor de alergia alimentaria (a la leche y cereales) en personas con TEA en comparación con un grupo control. Los autores indicaron que la prevalencia de problemas más comunes en TEA eran síntomas gastrointestinales, alergias alimenticias, desórdenes del metabolismo y sistema inmune. Los datos fueron obtenidos a través de la información por los padres, además de un profesional de la salud (clínico-pediatra) recabada en 483 niños seleccionados al azar (Gurney et al., 2006).

Campbell-McBride (2008), apuntó que las anomalías del intestino emergen al momento en que el niño comienza alimentarse con leche diferente a la materna y se introducen en su dieta otros alimentos. Algunos gastroenterólogos como Wakefield et al. (1998), ya habían observado evidencias de estudios radiológicos del tracto digestivo, endoscopias y biopsias de personas con TEA, que describían afecciones como el síndrome de impacto fecal e hiperplasia medular linfoide/colitis, recreando un ambiente de descomposición propenso para el crecimiento de bacterias y parásitos, aumentando su virulencia y patogenicidad.

Black, Kaye, y Jick (2002), evaluaron si los niños con TEA presentaban antecedentes de trastornos gastrointestinales con mayor frecuencia que los niños sin este trastorno. En su estudio se evidenció una inflamación crónica del tracto gastrointestinal, intolerancia alimentaria (a la leche de vaca) y síntomas gastrointestinales (como diarrea). No se encontró suficiente evidencia de que los niños con TEA eran más propensos que los del grupo control a padecer trastornos de alimentación o síntomas gastrointestinales (Black, Kaye, y Jick , (2002).

En un estudio posterior, Jyonouchi (2009), sostuvo su hipótesis de la investigación anterior, atribuyendo a los problemas intestinales, las alergias alimenticias. El autor señala una elevada prevalencia de estas alergias no mediada por inmunoglobulina IgE en niños con TEA. De esta manera se describe la presencia de síntomas gastrointestinales como comorbilidad común en esta población.

Otros autores, como Nga M., Lau et al. (2013), estudiaron las relaciones entre personas con TEA y con enfermedad celíaca, y encontraron que los problemas gastrointestinales, como inflamación, intolerancia al gluten o inadecuada absorción, no son necesariamente indicativos de un perfil celíaco en las personas con el trastorno del espectro autista. Los autores indicaron que en el grupo de personas con TEA se presentan dificultades en cómo metabolizan esta proteína, pero es una reacción distinta a las personas celíacas (en estas, la respuesta de sensibilidad está mediada por la IL-15 o interleuquina-15). Sin embargo, en el TEA, se muestra mayor reactividad inmune al gluten que en la enfermedad celíaca y sus síntomas están asociados a un aumento de anticuerpos antigliadina o inmunoglobulina.

A continuación, en la Tabla 2 se muestran los datos de intervenciones nutricionales con dietas de eliminación y su efecto en la sintomatología de personas con TEA, recogidos en esta revisión bibliográfica.

Tabla 2. Estudios de dietas libre de gluten y caseína

Autores y Año	Edad Participantes	Muestra /Tipo de Estudio	Hallazgos
Knivsberg, Reichelt, HØien, y NØdland, (2002)	59-127 meses	N=20 Estudio simple ciego	Se observaron cambios significativos en el área socio-afectiva, comunicación y lenguaje. Se realizaron observaciones después de la dieta durante un período de 1 año y se evidenciaron cambios favorables en la conducta.
Cornish , (2002)	3-16 años	N=37 Estudio observacional	Este pequeño estudio reportó que la dieta libre de gluten y caseína no tuvo efecto los síntomas del TEA, aunque según anécdotas de los padres, sí hubo una reducción de patrones de comportamientos y problemas del sueño, pero estos no fueron recopilados estadísticamente
Elder et al., (2006)	2-16 años	N=15 Estudio doble ciego	La dieta no tuvo efectos significativos, aunque los padres reportaron mejorías conductuales en sus hijos, pero no se registraron estadísticamente. Sin embargo, se redujo con la exclusión del gluten y caseína, el alto nivel de péptidos y anticuerpos de IgA. El estudio se realizó por 12 semanas y no hubo observaciones posteriores.
Runge, (2007)	3-15 años	N=20 (inicial) N=13 (final) Estudio Observacional	Hubo mejoría en la conducta, problemas de función digestiva, metabolismo y se redujeron toxinas y bacterias en el intestino.

Tabla 2. Continuación

Autores y Año	Edad Participantes	Muestra/Tipo de Estudio	Hallazgos
Seung, Rogalski, Shankar, y Elder (2007)	2-16 años	N= 13 Estudio retrospectivo/secundario/ doble ciego	No hubo impacto significativo tras la dieta. Sin embargo, los padres reportaron evolución en el lenguaje y la comunicación, pero que estas evidencias no fueron analizadas estadísticamente.
Patel y Curtis, (2007)	4-10 años	N= 12 Estudio observacional/ Etiqueta abierta	Se observaron cambios en la conducta, la interacción social, motricidad, además de reducción de síntomas gastrointestinales y niveles de plomo en la orina.
Nazni, Wesely, y Nishadevi, (2008)	3-11 años	N=30 Estudio transversal	La dieta fue distribuida en 3 grupos a los cuales se les eliminó el gluten, la caseína, y ambas, respectivamente. Los cambios más significativos se evidenciaron en el comportamiento (reducción de problemas de hiperactividad) después de la intervención dietética durante dos meses.
Johnson, Handen, Zimmer, Sacco y Turner, (2011)	3-5 años	N= 22 Estudio piloto/controlado/placebo	La dieta tuvo efectos mejorando los síntomas gastrointestinales como diarrea y dolor abdominal. Igualmente se evidenciaron cambios positivos en el área del lenguaje, aunque las cifras no fueron estadísticamente significativas. No hubo observaciones posteriores
Harris y Card, (2012)	Edad media: 9 años	N=13 Estudio piloto transversal	Se reportaron cambios significativos de comportamiento y en los síntomas gastrointestinales tras instaurar la dieta libre de gluten y caseína.
Graf-Myles et al.(2013)	1-6 años	N=69 Estudio caso-control	Hubo evidencias de déficits nutricionales tras la restricción del gluten y caseína. El impacto se reflejó en las insuficiencias de Calcio y vitaminas.
Pedersen, Parlar, Kvist, Whiteley, y Shattock, (2014)	4-12años	N=72(inicial) N=45(final) Estudio preliminar descriptivo	Se registraron efectos positivos como la reducción de problemas de hiperactividad, impulsividad y atención; aunque las cifras no fueron significativas.

Tabla 2. Continuación

Autores y Año	Edad Participantes	Muestra/Tipo de Estudio	Hallazgos
Hyman et al., (2016)	3-5 años	N=14 Ensayo doble ciego, placebo, controlado.	Se reportó 1 caso de reacción al gluten. La dieta se aplicó durante 6 semanas y no tuvo efectos estadísticamente significativos en los problemas conductuales o síntomas de autismo. Por el tamaño pequeño de la muestra, este estudio no provee soporte para evidenciar el uso de las dietas libre de gluten y caseína.
Marí-Bauset, Llopis-González, Zazpe, Marí-Sanchis, y Suárez-Varela, (2016)	6-9 años	N=105 Estudio caso-control	Se evidenciaron resultados antropométricos: cambio en el IMC o índice de masa corporal (con un bajo nivel), y deficiencias nutricionales como disminución de Calcio y vitaminas.
Ghalichi, Ghaemmaghami, Malek, y Ostadrahimi, (2016)	4-16 años	N= 80 Estudio clínico controlado aleatorio	Presentación de síntomas gastrointestinales como dolor intestinal, inflamación y diarrea, que tras la dieta libre de gluten y caseína fueron notoriamente reducidos. Igualmente se evidenciaron beneficios de la dieta en la reducción de conductas estereotipadas, mejoría en la comunicación e interacción social.

1.2 Nutrición: Administración de Suplementos

Además de las dietas de eliminación, las investigaciones señalan el papel que desempeña la incorporación de suplementos nutricionales (como vitaminas, ácidos grasos, minerales, aminoácidos, pro y prebióticos) para regular el funcionamiento intestinal y neurológico en personas con TEA. Un estudio sobre aminoácidos fue realizado por Chez et al. (2002) con L-carnosina, que es un dipéptido neuroprotector. Este se relaciona con el GABA, y con la interacción homocarnosina en los efectos anticonvulsivos. Se investigaron a 31 niños con trastorno del espectro autista durante 8 semanas para determinar si la dosis diaria (800mg) de L-carnosina generaría algún efecto.

Después de 8 semanas, los niños mostraron mejorías estadísticamente significativas tras reevaluarlos con la escala de calificación de autismo Gilliam (comportamiento, socialización y comunicación) y en el test de vocabulario receptivo de imagen de una palabra (Chez et al., 2002).

Los cambios observables aún no son precisos respecto al mecanismo de acción de la L-carnosina pero los autores resaltan sus posibles beneficios en las funciones neurológicas de la corteza temporal. En el grupo controlado por placebo no hubo cambios significativos (Chez et al., 2002).

En este sentido, algunos autores consideran que los síntomas neurológicos podrían mejorar con la aplicación de fórmulas de suplementos nutricionales (Kaplan, Fisher, Crawford, Field, y Kolb, 2004). Otros investigadores consideran que con la incorporación de probióticos, prebióticos y simbióticos se paliarían los síntomas gastrointestinales asociados a trastornos del desarrollo (Gibson y Gibson, 2005).

La investigación realizada por Parracho et al. (2010), demostraron la presencia de infección por la bacteria *Clostridium difficile* en niños con TEA. El probiótico *Lactobacillus plantarum* WCSF1 (administrado oralmente) fue estudiado para regular el funcionamiento de la flora intestinal, y reportaron diferencias en la consistencia de las heces entre el grupo experimental y otro grupo al que se le administró un placebo. Los hallazgos demostraron una mejoría en las alteraciones intestinales y en el comportamiento en el grupo con trastorno del espectro autista.

Xia, Zhou, Sun, Wang, y Wu (2010), evaluaron el estado nutricional y la ingesta de valores alimenticios en 111 niños con TEA, en edades de 2 y 9 años. Los resultados revelaron problemas de nutrición aguda en un 8.1% de los participantes, un 60.4% eran eutróficos (tenían buen estado de nutrición) y un 31.5% con sobrepeso. La ingesta de proteínas y calorías en la mayoría de las personas fue apropiada. Hubo un alto nivel de consumo promedio de vitamina E y un poco más reducido en vitaminas de tipo B1 y B2, magnesio y hierro. Este estudio reveló ciertas deficiencias de vitaminas aunque no fue significativo. Los autores señalan que este déficit puede estar influenciado por la alimentación restrictiva o dietas de eliminación que muchas veces se implementan en estos niños.

Kaluzna, Michalska, y Rynkowski (2011) observaron significativas diferencias en los niveles de homocisteína en la orina de niños con TEA. Los autores comprobaron que la administración de suplementos vitamínicos podría reducir estos niveles. El estudio midió antes de la suplementación de vitamina (grupo C de 30 niños con autismo), y después de la suplementación con ácido fólico, vitaminas B6 y B12 (grupo A1 de 24 niños con el TEA autista), y vitamina B6 y B12 (grupo A2 de 6 niños con TEA). El nivel de homocisteína en orina de los niños antes de la suplementación vitamínica fue elevado y se redujo después del tratamiento para los grupos A1 y A2.

Sus hallazgos sostuvieron evidencia de que la administración de las vitaminas B6 y B12 combinada con ácido fólico disminuye aún más los niveles de homocisteína en las personas con TEA (Kaluzna et al., 2011).

Otros estudios han informado sobre deficiencias nutricionales de oligoelementos en el cabello y uña de niños con trastorno del espectro autista en comparación con un grupo control. Estos bioelementos representan un componente importante en el SNC (Sistema Nervioso Central). Así Priya y Geetha (2011), evaluaron los niveles de cobre (Cu), zinc (Zn), magnesio (Mg), selenio (Se), y elementos tóxicos como mercurio (Hg) y plomo (Pb) en el cabello y uñas de niños con TEA para relacionar si el nivel de todos estos elementos podrían influenciar con la severidad del trastorno en estas personas.

Los participantes del estudio de Priya y Geetha (2011), representaron una muestra de 45 niños (entre 4-12 años) con distintos grados de autismo (bajo, moderado o medio, y de alto funcionamiento); 15 niños en cada uno de estos tres grupos y 50 niños (sin TEA) como grupo control. Los resultados mostraron una alta variación de Cu en los diferentes grados de los niños con trastorno del espectro autista en comparación con el grupo control. Igualmente se encontró un aumento significativo de metales tóxicos Hg y Pb y Zinc en el cabello y uñas de los niños con el trastorno del espectro autista.

En relación con la vitamina D y ácidos grasos poli-insaturados, Mazahery et al. (2016), establecieron los protocolos para su estudio sobre el papel que desempeña la vitamina D omega-3 de cadena larga LCPUFAs n-3, particularmente el ácido docosahexaenoico o DHA, en síntomas del TEA. Esta investigación de Nueva Zelanda, aún está en curso y por tanto no ha presentado resultados.

Igualmente Santocchi et al. (2016) hicieron su propuesta para estudiar los efectos de suplementos probióticos en niños con TEA y su relación en la sintomatología gastrointestinal, déficits cognitivos y comunicativos. Estos investigadores apuntaron que los efectos de probióticos en niños con este diagnóstico, deben evaluarse por medio de rigurosos ensayos, examinando el impacto no sólo a nivel clínico, sino también en patrones neurofisiológicos.

En seguida, distribuimos en distintos apartados los estudios revisados en relación con los posibles factores etiológicos en la sintomatología o desarrollo del TEA.

2. Permeabilidad intestinal aumentada

Algunos años atrás, d'Eufemia et al. (1996), evidenciaron la aparición de daño en la mucosa intestinal en 21 niños con trastorno del espectro autista. Así mismo, encontraron una alteración de la permeabilidad intestinal en 9 de las 21 personas (43%), no apareciendo ningún caso en el grupo control.

Esta investigación apoyó la hipótesis de que una permeabilidad intestinal alterada podría representar un mecanismo que facilitase un mayor paso de péptidos derivados de los alimentos a través de la mucosa intestinal, lo que conllevaría posteriormente a manifestaciones en el comportamiento de estas personas (d'Eufemia et al. 1996).

Horvath, Papadimitriou, Rabsztyn, Drachenberg, y Tildon (1999), observaron en 36 niños (con una edad media de 5,7 años), diagnosticados con TEA, síntomas gastrointestinales como: reflujo gastroesofágico, gastritis y duodenitis. El estudio encontró que el número de células de Paneth de las criptas duodenales fueron significativamente altas en niños con el TEA en comparación con un grupo de niños control. También encontraron en estos niños una muy baja actividad de enzima digestiva intestinal, además de un aumento de líquido pancreático biliar. Estos resultados sugirieron una posible relación de los síntomas con el desarrollo del trastorno. Además, reportaron manifestaciones conductuales como irritabilidad, comportamiento agresivo, despertar durante la noche y malestar general.

Ibrahim, Voigt, Katusic, Weaver, y Barbaresi (2009), realizaron un estudio con un grupo de casos con edad media de 18.2 y un grupo control de 18.7 años. Los resultados apuntaron evidencias de constipación (33.9% TEA vs 17.6% grupo control). Esta investigación sugirió que los problemas gastrointestinales en los niños con TEA no eran consecuencia de una patología gastrointestinal orgánica primaria. No se demostró que estas personas tuvieran una mayor frecuencia a manifestar estos síntomas, inflamación o mal absorción de alimentos sobre el otro grupo. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los casos de TEA y la incidencia global de sus manifestaciones.

Otros autores, sugieren una posible etiología bioquímica para el TEA causada por una reacción entre el ácido propiónico y el amoníaco liberado por *Candida albicans* en el tracto intestinal. Aún no está clara la reacción entre el amoníaco y el ácido propiónico y su producción de una sustancia química como la beta alanina (composición similar al ácido GABA), y cómo afecta al cerebro (Burrus, 2012).

Dalton et al. (2014), realizaron una evaluación para comprobar la permeabilidad intestinal en 103 niños con TEA comparado con un grupo control (niños con necesidades educativas especiales; N= 30); entre 10-14 años. Estos autores estudiaron la permeabilidad intestinal mediante la medición de la proporción de recuperación de lactulosa y manitol (dosificación oral) de orina mediante la técnica de espectrometría de masas.

Los autores no encontraron una asociación entre la presencia de síntomas intestinales y los datos de permeabilidad intestinal. Sus resultados no evidenciaron diferencias significativas ni en la recuperación de lactulosa ni manitol (Dalton et al., 2014).

En un estudio reciente realizado por Iovene et al. (2017) en 80 niños, analizaron muestras de heces para evaluar la inflamación (calprotectina), y la presencia de leucocitos, bacterias aeróbicas y anaeróbicas y hongos. Un test de lactulosa/manitol fue administrado para evaluar la permeabilidad intestinal. Estos observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos investigados (TEA/ controles), detectando la presencia de leucocitos fecales, evidencia de *Candida albicans*, inflamación intestinal y permeabilidad. Estos autores apoyan la realización de una posible intervención terapéutica específica en la restauración de la homeostasis intestinal en estos niños.

3. Deterioro en la flora intestinal

La historia sobre daño o alteraciones en la microbiota o flora intestinal de personas con TEA, data por los autores Konstantareas y Homatidis, (1987). Los investigadores revelan que las infecciones del oído son frecuentes en este trastorno se tratan comúnmente con antibióticos orales, los cuales podrían eliminar las bacterias de la infección, pero repercutiría alterando el sistema de microorganismo intestinal.

Bolte (1998) describió una significativa cantidad de personas con TEA y su historia con el uso de antibióticos, que forman un ambiente sensible para la colonización de patógenos en la flora. *Clostridium tetani* es una bacteria que produce una neurotoxina, que desde el tubo digestivo alcanza al sistema nervioso central. Esto produce una inhibición en la liberación de los neurotransmisores, lo cual podría revelar los déficits conductuales manifestados en TEA. En algunos niños de esta población se demostró una reducción de comportamientos estereotipados tras el tratamiento con antimicrobianos contra el *clostridium*.

En un estudio realizado por Finegold et al. (2002), describieron una mayor frecuencia de aparición de especies *clostridium* en las heces fecales de niños con TEA más que en niños neurotípicos, lo que reveló una alteración en la flora intestinal de estas personas.

Mowat (2003), explicó que el sistema inmune funciona como protector ante patógenos y bacterias. Este sistema no sólo evita invasores dañinos, sino que crea anticuerpos beneficiosos. Mediante un mecanismo de regulación asegura la homeostasis del intestino, manteniendo el equilibrio de la carga de antígeno y conservando la capacidad de discriminar entre aquellos antígenos inocuos y peligrosos para así protegerlo.

Un estudio del mismo año, igualmente examinó la asociación a síntomas gastrointestinales y TEA. Los investigadores encontraron síntomas como diarrea, constipación y dolor abdominal en estas personas, que relacionaron con comportamientos de rabieta. En ellos se encontró un aumento de las células T en el colon, indicando una respuesta por disbiosis. También cursaban con linfopenia aunque esto no pudieron relacionarlo con el incremento del número de linfocitos en la mucosa intestinal (Ashwood et al., 2003).

Posteriormente, Ashwood et al. (2011), comprobaron en su estudio la existencia de liberación de citoquinas en muestras de plasma en 3 grupos de participantes: niños con TEA, desarrollo típico y con discapacidad, en edades comprendidas entre 2 y 5 años. Los autores explicaron la existencia de una respuesta inflamatoria que podría asociarse a los problemas de comunicación y de comportamiento en estas personas (Ashwood et al., 2011).

La hipótesis de que los niños con TEA, a menudo presentan problemas gastrointestinales y que son más frecuentes y severos que en los demás niños, fue sostenida y comprobada por Adams, Johansen, Powell, Quig, y Rubin (2011). Estos autores examinaron la flora intestinal y observaron muestras de heces de niños con TEA, en edades entre 2 años y medio hasta los 18. Los exámenes de heces incluyeron pruebas bacterias y levadura, lisozima, lactoferrina, IgA, elastasa, marcadores de digestión, ácidos grasos de cadena corta, pH y presencia de sangre.

Los síntomas gastrointestinales se evaluaron con un cuestionario de índice de gravedad GI (6-GSI). El bajo nivel de ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato y valerato) fue asociado a la mínima producción de bacterias beneficiosas, baja ingesta de fibra soluble y permeabilidad intestinal aumentada en las personas con el trastorno. Los niños con TEA evidenciaron niveles bajos de especies como Bifidobacter y altos en especies de Lactobacillus. La lisozima fue menor en el grupo con trastorno del espectro autista. Los resultados de este estudio arrojaron una relación de síntomas gastrointestinales y TEA, indicando que esta población es más vulnerable a problemas gastrointestinales severos (Adams et al. 2011).

Emam, Mamdouh, y Abdelrahim (2012), en su estudio examinaron la colonización intestinal, evaluando el papel de la levadura *Candida albicans*. La muestra incluyó 83 casos de niños con TEA y 25 participantes como grupo control. Los resultados señalaron una relación estadísticamente significativa entre los niños con TEA y el crecimiento de *Candida albicans* en el cultivo de heces. Los autores encontraron una alta tasa de infección intestinal producto de este hongo, concluyendo que el desarrollo del TEA estaba ligado con el sistema inmune.

4. Absorción y digestión de carbohidratos

La microbiota intestinal cumple diferentes funciones de nutrición, metabolismo, prevención de la entrada de microorganismos dañinos o patógenos. Igualmente, de regulación del sistema inmune (Guarner y Malagelada, 2003).

En el aspecto metabólico, la flora da lugar a la fermentación de restos de la dieta no digeribles. Este mecanismo en los carbohidratos, origina la producción de ácido butírico, que es la fuente de energía principal del epitelio del colon (Guarner y Malagelada, 2003). Wong y Jenkins, (2007) estudiaron sobre los efectos metabólicos de los problemas de digestión de carbohidratos y concluyeron que cuando estos no son digeridos en el intestino, acceden al colon, y reducen los niveles de glucosa e insulina.

Van Duynhoven et al. (2011), describieron que el consumo de antioxidantes tiene como resultado lograr una salud a nivel general en el organismo. Los polifenoles son compuestos antioxidantes presentes en algunos alimentos como frutas, vegetales, té verde y legumbres. Un gran número de ellos persisten en el colon, donde la microbiota intestinal realiza su producción de metabolitos. Por lo cual una nutrición adecuada o dieta modula el funcionamiento de la flora intestinal en las personas con TEA y el resto de las funciones de todos los sistemas del cuerpo

Williams et al., (2011) también observaron problemas gastrointestinales relacionados a un deterioro en la digestión de carbohidratos. Estos autores estudiaron la codificación de disacaridasas y transporte de hexosas en niños con trastorno del espectro autista. Sus resultados reflejaron las dificultades metabólicas de absorción y digestión de carbohidratos. La deficiencia enzimática y de transportadores fue evidenciada y se asoció con la expresión del gen CDX2. Esto explica la fisiopatología de trastornos gastrointestinales en el TEA.

5. Especies reactivas y estrés oxidativo en TEA

Chauhan et al. (2011), examinaron los niveles de Cadena de Transporte de Electrones mitocondrial *Electron Transport Chain (ETC)* de tipo, complejo I,II,III,IV y V en personas con TEA. En general, observaron cambios que ocurren en los niveles “*ETC*” complejos en el cerebelo, corteza frontal y temporal pero no en la occipital ni parietal. Este estudio sugirió que la disfunción de la *ETC* mitocondrial puede ser uno de los factores en el desarrollo del autismo. La investigación destacó la peculiaridad de que los cambios reflejados solamente se destacaron en la población infantil de 4 a 10 años, pero no en adolescentes y adultos con TEA entre 14-39 años.

Esto explicó que la edad desempeña un aspecto crítico en las alteraciones de este tipo. Los autores encontraron un aumento notorio en los niveles de hidroperóxidos de lípidos (LOOH) en el cerebelo y corteza temporal, igualmente se reportaron niveles bajos de *ETC* complejos III y V en el cerebelo, bajos niveles de *ETC* complejos II III y V en la corteza temporal y bajos niveles en la corteza frontal de complejo I II III IV y V (Chauhan et al., 2011).

Otros investigadores defendieron el papel del estrés oxidativo en esta relación. Rose et al. (2012), encontraron evidencias relacionando el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, observando muestras congeladas de cerebelo y corteza temporal en un total de 15 niños con TEA y 15 tejidos control. Así comprobaron una capacidad redox/antioxidante por disminución de glutatión en el cerebelo y en el área 22 de Brodmann BA22.

Autores como Milton y Sweeney (2012), describieron los efectos del desequilibrio entre las especies reactivas de ROS y la incapacidad del organismo para desintoxicarse. Estas especies conforman una parte esencial para el proceso cognitivo; aprendizaje y memoria, además de contribuir a la estimulación de las vías responsables de la fuerza sináptica, afianzando la comunicación neuronal

Las especies reactivas son moléculas que tienen un electrón desapareado (solo en un orbital). Las moléculas tienden a ser más sólidas, sin variación alguna cuando se encuentran acopladas a electrodos. Las más comunes de estas especies son aquellas formadas por átomos de nitrógeno RNS y oxígeno ROS. Cuando hay un exceso o desbalance entre ellas, provocan daños a membranas celulares, lípidos, proteína y ADN. El rol del estrés oxidativo en el origen y evolución del TEA aún se sigue investigando, sin embargo, existen ciertas evidencias al respecto. El desequilibrio de las especies reactivas puede ser regulado por el glutatión, considerado como el antioxidante por excelencia y del que dependen los demás (Frye y James, 2014).

Éste se define como un tripéptido que actúa sobre el estado redox; estado en que hay transferencia de electrones entre moléculas. Todo esto podría manifestar una relación entre los síntomas gastrointestinales y neurológicos que se asocian al TEA (Frye y James, 2014).

Por otro lado, Gvozdjaková et al. (2014), evaluaron los efectos de la suplementación con administración de ubiquinol en los síntomas de 24 niños con TEA entre 3 y 6 años. Los beneficios terapéuticos por el uso de ubiquinol se consideraron que podían ser consecuencia de un incremento de la concentración de antioxidantes (coenzima Q10) y de la peroxidación lipídica plasmática.

La coenzima Q10 es un componente clave en el sistema de defensa de antioxidantes de la cadena respiratoria mitocondrial o cadena de transporte de electrones "ETC"; factor esencial para la bioenergética celular, actuando como antioxidante y reduciendo el estrés oxidativo. Tras la interrupción después de dos meses del tratamiento se evidenciaron conductas agresivas y alteración en los patrones del sueño en estos niños (Gvozdjaková et al. 2014).

6.Otros procesos metabólicos

Además de estrés oxidativo, se han evidenciado anomalías metabólicas relacionadas a metilación y concentración de metabolitos en la sintomatología de niños con TEA.

Un estudio realizado por James et al. (2004), evaluó la concentración plasmática de metabolitos en las vías de sulfuración de metionina y metilación en 20 niños con TEA y 33 niños neurotípicos como grupo control, todos entre 6 y 7 años. Se midieron las concentraciones de S-adenosil metionina (SAM), S-adenosil homocisteína (SAH), adenosina, homocisteína, cistationina, cisteína y glutatión oxidado-reducido. En comparación con el grupo control, los niños con TEA tuvieron una concentración significativamente menor de metionina, SAM, homocisteína, cistationina, cisteína y glutatión, sin embargo, presentaron mayores concentraciones de SAH y adenosina. Esto explicó un perfil metabólico con deterioro en la capacidad de metilación y aumento de estrés oxidativo en las personas con trastorno del espectro autista, lo que podría contribuir a su desarrollo.

Otros autores como Moretti et al., (2005) describieron un caso clínico de una niña de 6 años con retraso del desarrollo, regresión psicomotora, convulsiones, retraso mental y TEA. Los resultados mostraban bajos niveles de 5 metiltetrahidrofolato en el líquido cefalorraquídeo. Los niveles de folato y B12 se presentaron atípicos en los tejidos periféricos, lo que indica una deficiencia de folato cerebral. El tratamiento con ácido fólico corrigió estos déficits y mejoraron sus habilidades motoras.

Adams et al. (2007), resaltaron la participación del folato como agonista, describiendo su efecto directo en el tejido neuronal. Los autores explicaron que el folato puede regular la transferencia de carbono en las vía biosintéticas. Sus reacciones más importantes son la síntesis de metionina y timina, que son fundamentales para la expresión y elaboración del ADN.

Una de las evidencias encontradas respecto al desarrollo del TEA es la incapacidad en esta población para excretar el mercurio. En un estudio, Martin (2009), examinó las porfirinas urinarias y sulfuración de metabolitos en 28 niños con TEA, entre 2 y 16 años.

Los participantes del grupo experimental manifestaron significativamente, una elevada cantidad de mercurio asociada a la intoxicación de porfirinas urinarias. Igualmente, los resultados presentaron una disminución de los niveles plasmáticos de glutatión reducido (GSH), cisteína y sulfato. Sin embargo la población con TEA tenía mayor nivel plasmático de glutatión oxidado (GSSG). El aumento de mercurio debido a las porfirinas urinarias estuvo ligado con el aumento de niveles GSSG. Esta alteración en la sulfuración se relacionó con un incremento de estrés oxidativo y reducción de capacidad de detoxificación.

Los investigadores Yap et al., (2010) estudiaron los fenotipos metabólicos de 39 niños entre 3-9 años diagnosticados con TEA junto con sus hermanos sin TEA ($N=28$) y pareados con voluntarios sin condición especial que pertenecían al grupo control ($N=28$). Los resultados presentaron alteraciones estadísticamente significativas en el metabolismo del ácido nicotínico del grupo con trastorno del espectro autista en comparación con el grupo control. Los análisis de orina realizados, indicaron un elevado nivel de taurina y una disminución de glutamato en los niños con el trastorno del espectro autista, lo que evidenció una perturbación en el metabolismo del azufre y del aminoácido. Estas variaciones bioquímicas fueron relacionadas con las anomalías de la microbiota intestinal intestinal y con la disfunción gastrointestinal asociada al TEA, lo que podría agregar valor para el seguimiento de una posible intervención terapéutica.

Frye y Rossignol, (2011) valoraron el ácido fólico y su forma principal en el cuerpo: 5-metiltetrahydrofolato (5-MTHF). El ciclo del ácido fólico interactúa con el ciclo de la metionina y de las vías de producción de tetrahydrobiopterina. Las deficiencias en folatos que muchas veces se presentan en personas con TEA conducen a las alteraciones en estas rutas. El ciclo de la metionina cumple una función esencial para la metilación del ADN; controlando la expresión génica. La tetrahydrobiopterina es primordial para la producción de óxido nítrico, regular el flujo de sangre y producción de neurotransmisores como norepinefrina, serotonina y dopamina.

En una investigación realizada por Tirouvanziam et al. (2012), se estudiaron los niveles de Aminoácidos neutros polares (AA), leucina y glutamato del plasma en niños con TEA ($N=27$) en comparación con un grupo control ($N=20$). Los autores encontraron una reducción en los niveles plasmáticos de AA y leucina (AA no polares alifáticos) en los niños con trastornos del espectro autista. En concreto, observaron una disminución de glutamato y aspartato (aminoácidos polares con carga negativa), además de un aumento de isoleucina y lisina (aminoácidos polares con carga positiva), en este grupo.

Discusión

La intervención nutricional, con la implementación de dietas libre de gluten y caseína, además de la administración de suplementos mostraron su incidencia en la sintomatología del TEA. Knivsberg et al., (2002) observaron cambios favorables y sostuvieron su hipótesis de los beneficios de las dietas de eliminación. De la misma forma, Elder et al., (2006) adhirió que con este tipo de alimentación es notoria una disminución de los niveles de péptidos y anticuerpos IgA en estas personas. Así mismo Runge, Patel y Curtis (2007); Nazni, Wesely, y Nishadevi, (2008) defendieron el rol significativo de este tipo de tratamiento para paliar los síntomas intestinales y neurológicos presentes en el trastorno del espectro autista.

Johnson et al. (2011) y Harris y Card, (2012) afirman que los efectos en personas con TEA a través de la dieta son sutiles y requieren de un tiempo más prolongado para su observación después del tratamiento. No obstante, resaltan que una dieta libre de gluten y caseína tiene cierta influencia en las manifestaciones del TEA, en especial, la mejoría en problemas de lenguaje. Pedersen et al., (2014) agregan a los beneficios, la reducción de problemas de atención, hiperactividad e impulsividad.

Ghalichi et al., (2016) replicaron sobre los resultados anteriores y confirmaron los cambios positivos reflejados en la conducta, comunicación e interacción social, además de una reducción de los síntomas gastrointestinales según reportes de familiares. Todos estos autores tienen el común denominador de que la exclusión del gluten y caseína favorece en estas personas y si se interrumpe su tratamiento, reaparecen las manifestaciones características del TEA. Así concluyen que este trastorno tiene relación con un desorden metabólico: particularmente, de la actividad de péptido opiodes, derivado de fuentes dietéticas, en especial, de los alimentos como cereales y la leche de vaca, que afectan el sistema nervioso central y la neurotransmisión.

Al contrario de estas ideas, Cornish, (2002) y Seung et al., (2007) ya sostenían su teoría de que estas dietas no producen un cambio tan significativo en la población con TEA y evidenciaron las deficiencias nutricionales que se daban tras este tipo de restricciones alimenticias. Igualmente, Graf-Myles et al., (2013) sustentan que, tras eliminar el gluten y caseína en la alimentación de estos niños, se presentan déficits de vitaminas, fibras y aminoácidos, afectando así su energía y rendimiento.

Hyman et al., (2016); Marí-Bauset, Llopis-González, Zazpe Marí-Sanchis, y Suárez-Varela, (2016) finalmente se unen a esta última postura y sostienen su hipótesis de que los síntomas gastrointestinales no están absolutamente asociados al desarrollo del TEA.

La discrepancia de estos resultados en relación a las dietas libre de gluten/caseína y síntomas gastrointestinales en TEA, agregan también los informes anecdóticos de padres y encuestas, describiendo que los niños sometidos a un consumo regular de alimentos sin estas restricciones, acarrear consecuencias como reacciones alérgicas manifestadas en diarrea y estado de irritabilidad (Hyman et al., 2016).

La permeabilidad intestinal es aumentada en algunos casos, y es asociada a un alto nivel de péptidos, provocado por alergias/intolerancias alimenticias como la leche de vaca, además de procesos metabólicos alterados, baja actividad enzimática y problemas de digestión, presentando síntomas de dolor abdominal y diarrea (Black et al., 2002; d'Eufemia et al., 1996; Horvath et al., 1999; Ibrahim et al., 2009).

Las alergias alimenticias y las variaciones en los niveles de IgA, IgG, lactoalbúmina, beta lactoglobulina fueron observadas, lo que continuó destacando la presencia de las anomalías intestinales como permeabilidad en personas con TEA (Gurney et al., 2006; Jyonouchi, 2009; Lucarelli et al., 1995).

En resumen, un grupo de autores describió la relación entre síntomas gastrointestinales y las manifestaciones del trastorno del espectro autista, señalando el uso de sustancias suplementarias que se consideran beneficiosas para paliar las dificultades presentes en TEA. Es así como ciertas vitaminas, minerales, ácidos grasos, probióticos y aminoácidos agregados a la dieta, podrían regular el funcionamiento intestinal y aumentar los valores nutricionales (Chez et al., 2002; Kaluzna et al., 2011; Kaplan et al., 2004; Parracho, 2005; Priya y Geetha, 2011; Xia et al., 2010).

Como se ha citado, se establece un punto medio en la influencia de las dietas de eliminación y suplementos nutricionales en la sintomatología de personas con trastorno del espectro autista. Se resaltaron, parcialmente, los efectos favorables en esta población. No obstante, otros autores destacan el papel de una variedad etiológica en el desarrollo del trastorno. Investigaciones que no solo se limitan a las consideraciones anteriores descritas, sino que también, valoran distintas implicaciones que dan lugar a un tratamiento biomédico completo. En la actualidad, no se describen problemas de nutrición únicamente, sino demás aspectos que se discuten posteriormente.

Algunos autores atribuyen las alteraciones intestinales al uso de antibióticos, los cuales muchas veces son suministrados para mitigar infecciones, pero repercuten en un efecto negativo en la microbiota intestinal y el sistema inmune (Bolte, 1998; Dalton et al., 2014; Konstantareas y Homatidis, 1987; Mowat, 2003).

Otros autores describen la sintomatología neurológica e intestinal debido a la presencia de altos niveles de citoquinas, bacterias y levaduras como *Clostridium* y *Candida albicans* (Ashwood et al., 2011; Adams et al., 2011; Ashwood et al., 2003; Emam et al., 2012; Finegold et al., 2002; Iovene et al., 2017).

Sin embargo, Chauhan et al., (2011); Rose et al., (2012) apuntan hacia alteraciones metabólicas relacionadas al papel de estrés oxidativo como factor del desarrollo de las manifestaciones del TEA. Milton y Sweeney, (2012) y Frye y James, (2014) defendieron el efecto del desequilibrio de especies reactivas presentes en los niños con TEA, relacionado a problemas cognitivos y conductuales.

A su vez, Gvozdjaková et al., (2014) demostraron que puede existir una reducción de estrés oxidativo con administración de ubiquinol, mitigando así las alteraciones neurológicas en trastornos del espectro autista. También destacan evidencias de los problemas de digestión/absorción de carbohidratos y reducción en la capacidad de detoxificación (Guarner y Malagelada, 2003; van Duynhoven et al., 2011; Williams et al., 2011; Wong y Jenkins, 2007).

Igualmente, comprobaron desórdenes metabólicos con relación a un deterioro de capacidad de metilación y folato (M. Adams et al., 2007; R. Frye y Rossignol, 2011; James et al., 2004; Martin, 2009; Moretti et al., 2005; Tirouvanziam et al., 2012; Yap et al., 2010).

En sentido general, aún no se cierra la búsqueda para establecer un protocolo definitivo en relación con los factores etiológicos y la influencia del tratamiento biomédico en la sintomatología del TEA. Las revisiones hechas revelan limitaciones en el aspecto de diseños metodológicos que pudieran esconder más datos de evolución de casos, con un número reducido de participantes, breve período de tiempo de experimentación y observación posterior, además de información subjetiva de testimonios y anécdotas de familias que no se consideran como un aval científico en el campo de la investigación.

Conclusiones

- 1- La etiología indefinida del TEA abre paso a la investigación de aspectos incidentes en el desarrollo del trastorno, considerando alternativas para su intervención y tratamiento.
- 2- Se describen factores de riesgo que dan lugar al desarrollo de los síntomas en las personas con TEA: metabolismo, genética, alimentación, sistema inmune, permeabilidad intestinal y estrés oxidativo.
- 3- La práctica o tratamiento biomédico en la sintomatología del TEA incluye las dietas de eliminación (gluten y caseína), además del uso de suplementos nutricionales para paliar las alteraciones intestinales y neurológicas en este trastorno.
- 4- El eje intestino-cerebro explica una posible asociación entre problemas gastrointestinales y sintomatología en personas con trastorno del espectro autista.
- 5- Todavía se necesita validar y comprobar la eficacia total de estos tratamientos para complementar a las formas tradicionales de intervención en el TEA.
- 6- A pesar de no existir un aval que apoye estrictamente la práctica biomédica para tratar la sintomatología del TEA, la mayoría de los autores destacan algunos efectos positivos de ella.
- 7- Existe una escasez de estudios empíricos que evalúan la influencia del tratamiento biomédico en TEA por lo que no ha sido absolutamente aceptado por la comunidad científica.
- 8- Los resultados de nuestra investigación no son concluyentes por lo que se podría considerar: la realización de una exploración más amplia o exhaustiva, estudios longitudinales, con adecuada metodología y ampliando el tamaño de la muestra. Se valora examinar a detalle el curso o desarrollo de los síntomas con el tratamiento o las intervenciones, plasmando registros más estadísticos (incluso de aquellos reportados por las familias), una observación más directa y evaluar el seguimiento con los especialistas de la clínica.

Referencias

Adams, J. B., Johansen, L. J., Powell, L. D., Quig, D., y Rubin, R. A. (2011). Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC gastroenterology*, 11(1), 22.

Adams, M., Lucock, M., Stuart, J., Fardell, S., Baker, K., y Ng, X. (2007). Preliminary evidence for involvement of the folate gene polymorphism 19bp deletion-DHFR in occurrence of autism. *Neuroscience Letters*, 422(1), 24-29. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.05.025>

American Psychiatric Association (Ed.). (2014). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.

Ashwood, P., Anthony, A., Pellicer, A. A., Torrente, F., Walker-Smith, J. A., y Wakefield, A. J. (2003). Intestinal lymphocyte populations in children with regressive autism: evidence for extensive mucosal immunopathology. *Journal of clinical immunology*, 23(6), 504–517.

Ashwood, P., Krakowiak, P., Hertz-Picciotto, I., Hansen, R., Pessah, I., y Van de Water, J. (2011). Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(1), 40-45. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.08.003>

Black, C., Kaye, J. A., y Jick, H. (2002). Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: nested case-control study using data from the UK General Practice Research Database. *Bmj*, 325(7361), 419–421.

Bolte, E. R. (1998). Autism and clostridium tetani. *Medical Hypotheses*, 51(2), 133-144. [https://doi.org/10.1016/S0306-9877\(98\)90107-4](https://doi.org/10.1016/S0306-9877(98)90107-4)

Buie, T. (2013). The Relationship of Autism and Gluten. *Clinical Therapeutics*, 35(5), 578-583.

Burrus, C. J. (2012). A biochemical rationale for the interaction between gastrointestinal yeast and autism. *Medical Hypotheses*, 79(6), 784-785. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.08.029>

- Cade, R., Privette, M., Fregly, M., Rowland, N., Sun, Z., Zele, V., Edelstein, C. (2000). Autism and Schizophrenia: Intestinal Disorders. *Nutritional Neuroscience*, 3(1), 57-72. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2000.11747303>
- Campbell-McBride, N. (2008). Gut and psychology syndrome. *Journal of Orthomolecular Medicine*, 23(2), 90.
- Chauhan, A., Gu, F., Essa, M. M., Wegiel, J., Kaur, K., Brown, W. T., y Chauhan, V. (2011). Brain region-specific deficit in mitochondrial electron transport chain complexes in children with autism: Brain mitochondrial abnormalities in autism. *Journal of Neurochemistry*, 117(2), 209-220. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07189.x>
- Chez, M. G., Buchanan, C. P., Aimonovitch, M. C., Becker, M., Schaefer, K., Black, C., y Komen, J. (2002). Double-Blind, Placebo-Controlled Study of L-Carnosine Supplementation in Children With Autistic Spectrum Disorders. *Journal of Child Neurology*, 17(11), 833-837. <https://doi.org/10.1177/08830738020170111501>
- Cornish, E. (2002). Gluten and casein free diets in autism: a study of the effects on food choice and nutrition. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 15(4), 261–269.
- d'Eufemia, P., Celli, M., Finocchiaro, R., Pacifico, L., Viozzi, L., Zaccagnini, M., Giardini, O. (1996). Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatrica*, 85(9), 1076–1079.
- Dalton, N., Chandler, S., Turner, C., Charman, T., Pickles, A., Loucas, T., Baird, G. (2014). Gut Permeability in Autism Spectrum Disorders: Gut permeability in children with ASD. *Autism Research*, 7(3), 305-313. <https://doi.org/10.1002/aur.1350>
- Dohan, F. C. (1966). Cereals and Schizophrenia Data and Hypothesis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 42(2), 125-152. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1966.tb01920.x>
- Elder H., J. (2008). The gluten-free, casein-free diet in autism: An overview with clinical implications. *Diciembre*, 23, Número 6, 1-7.
- Elder, J. H., Shankar, M., Shuster, J., Theriaque, D., Burns, S., y Sherrill, L. (2006). The Gluten-Free, Casein-Free Diet In Autism: Results of A Preliminary Double Blind Clinical Trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(3), 413-420. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0079-0>
- Emam, M., Mamdouh, E., y Abdelrahim, S. (2012). Candida albicans infection in autism. *Journal of American Science*, 8(12), 739–744.

Finegold, S. M., Molitoris, D., Song, Y., Liu, C., Vaisanen, M.-L., Bolte, E., others. (2002). Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clinical Infectious Diseases*, 35(Supplement 1), S6–S16.

Frye, R. E., y James, S. J. (2014). Metabolic pathology of autism in relation to redox metabolism. *Biomarkers in Medicine*, 8(3), 321-330. <https://doi.org/10.2217/bmm.13.158>

Frye, R., y Rossignol, D. (2011). Cerebral Folate Deficiency in Autism Spectrum Disorders. *Autism Sci. Dig. J. Autsmone*. Recuperado a partir de <http://www.tacanow.org/wp-content/uploads/2013/05/Cerebral-Folate-Deficiency-ASD.pdf>

Gerlach, E. K. (2003). *Autism Treatment Guide*. Future Horizons.

Ghalichi, F., Ghaemmaghami, J., Malek, A., y Ostadrahimi, A. (2016). Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. *World Journal of Pediatrics: WJP*, 12(4), 436-442. <https://doi.org/10.1007/s12519-016-0040-z>

Gibson, G. R., y Gibson, R. G. P. (2005). *Food Science and Technology Bulletin: Fu*. IFIS Publishing.

González, L. G. (2005). Manifestaciones gastrointestinales en trastornos del TEA.

Graf-Myles, J., Farmer, C., Thurm, A., Royster, C., Kahn, P., Soskey, L., Swedo, S. (2013). Dietary adequacy of children with autism compared with controls and the impact of restricted diet. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, 34(7), 449-459. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3182a00d17>

Guarner, F., y Malagelada, J. R. (2003). La flora bacteriana del tracto digestivo. *Gastroenterología y Hepatología*, 1-5.

Gurney, J. G., McPheeters, M. L., y Davis, M. M. (2006). Parental Report of Health Conditions and Health Care Use Among Children With and Without Autism: National Survey of Children's Health. *Archives of Pediatrics y Adolescent Medicine*, 160(8), 825-830. <https://doi.org/10.1001/archpedi.160.8.825>

Gvozdjaková, A., Kucharská, J., Ostatníková, D., Babinská, K., Nakládal, D., y Crane, F. L. (2014). Ubiquinol Improves Symptoms in Children with Autism. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2014/798957>

Harris, C., y Card, B. (2012). A pilot study to evaluate nutritional influences on gastrointestinal symptoms and behavior patterns in children with Autism Spectrum Disorder. *Complementary Therapies in Medicine*, 20(6), 437-440. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2012.08.004>

Higuera C, M. (2010). Tratamientos Biológicos del Autismo y Dietas de Eliminación. *Revista chilena de pediatría*, 81(3), 204-214. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062010000300002>

Horvath, K., Papadimitriou, J. C., Rabszty, A., Drachenberg, C., y Tildon, J. T. (1999). Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. *The Journal of pediatrics*, 135(5), 559–563.

Hyman, S. L., Stewart, P. A., Foley, J., Cain, U., Peck, R., Morris, D. D., Smith, T. (2016). The Gluten-Free/Casein-Free Diet: A Double-Blind Challenge Trial in Children with Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(1), 205-220. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2564-9>

Ibrahim, S. H., Voigt, R. G., Katusic, S. K., Weaver, A. L., y Barbaresi, W. J. (2009). Incidence of Gastrointestinal Symptoms in Children With Autism: A Population-Based Study. *PEDIATRICS*, 124(2), 680-686. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2933>

Iovene, M. R., Bombace, F., Maresca, R., Sapone, A., Iardino, P., Picardi, A., Bravaccio, C. (2017). Intestinal Dysbiosis and Yeast Isolation in Stool of Subjects with Autism Spectrum Disorders. *Mycopathologia*, 182(3-4), 349-363. <https://doi.org/10.1007/s11046-016-0068-6>

James, S. J., Cutler, P., Melnyk, S., Jernigan, S., Janak, L., Gaylor, D. W., y Neubrandner, J. A. (2004). Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80(6), 1611-1617.

Johnson, C. R., Handen, B. L., Zimmer, M., Sacco, K., y Turner, K. (2011). Effects of Gluten Free / Casein Free Diet in Young Children with Autism: A Pilot Study. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 23(3), 213-225. <https://doi.org/10.1007/s10882-010-9217-x>

Jyonouchi, H. (2009). Food allergy and autism spectrum disorders: is there a link? *Current Allergy and Asthma Reports*, 9(3), 194-201.

Jyonouchi, H., Geng, L., Ruby, A., Reddy, C., y Zimmerman-Bier, B. (2005). Evaluation of an association between gastrointestinal symptoms and cytokine production against common dietary proteins in children with autism spectrum disorders. *The Journal of Pediatrics*, 146(5), 605-610. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.01.027>

Kaluzna, J., Michalska, M., y Rynkowski, J. (2011). Vitamin supplementation reduces the level of homocysteine in the urine of autistic children. *Nutrition Research*, 31(4), 318-321. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2011.03.009>

Kaplan, B. J., Fisher, J. E., Crawford, S. G., Field, C. J., y Kolb, B. (2004). Improved mood and behavior during treatment with a mineral-vitamin supplement: an open-label case series of children. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 14(1), 115–122.

Knivsberg, A. M., Reichelt, K. L., Høien, T., y Nødland, M. (2002). A Randomised, Controlled Study of Dietary Intervention in Autistic Syndromes. *Nutritional Neuroscience*, 5(4), 251-261. <https://doi.org/10.1080/10284150290028945>

Konstantareas, M. M., y Homatidis, S. (1987). Brief report: Ear infections in autistic and normal children. *Journal of autism and developmental disorders*, 17(4), 585–594.

Lucarelli, S., Frediani, T., Zingoni, A. M., Ferruzzi, F., Giardini, O., Quintieri, F., Cardi, E. (1995). Food allergy and infantile autism. *Panminerva Medica*, 37(3), 137-141.

Marcus, N. N. (2012). SÍNDROME DEL INTESTINO PERMEABLE (LEAKY GUT) Y SU RELACIÓN CON LAS ENFERMEDADES.

Marí-Bauset, S., Llopis-González, A., Zazpe, I., Marí-Sanchis, A., y Suárez-Varela, M. M. (2016). Nutritional Impact of a Gluten-Free Casein-Free Diet in Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(2), 673-684. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2582-7>

Martin, B. J. (2009). Re: Biomarkers of Environmental Toxicity and Susceptibility in Autism. *Journal of the Neurological Sciences*, 280(1-2), 127-128. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.02.309>

Mazahery, H., Conlon, C., Beck, K. L., Kruger, M. C., Stonehouse, W., Camargo, C. A., Jr, ... von Hurst, P. R. (2016). Vitamin D and omega-3 fatty acid supplements in children with autism spectrum disorder: a study protocol for a factorial randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials*, 17(1), 295-295. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1428-8>

Millward, C., Ferriter, M., Calver, S. J., y Connell-Jones, G. G. (2008). Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. En *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley y Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003498.pub3>

Milton, V. J., y Sweeney, S. T. (2012). Oxidative stress in synapse development and function. *Developmental Neurobiology*, 72(1), 100-110. <https://doi.org/10.1002/dneu.20957>

Moretti, P., Sahoo, T., Hyland, K., Bottiglieri, T., Peters, S., del Gaudio, D., Scaglia, F. (2005). Cerebral folate deficiency with developmental delay, autism, and response to folinic acid. *Neurology*, 64(6), 1088-1090. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000154641.08211.B7>

Mowat, A. M. (2003). Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nature Reviews Immunology*, 3(4), 331-341. <https://doi.org/10.1038/nri1057>

Nazni, P., Wesely, E., y Nishadevi, V. (2008). Impact of Casein and Gluten Free Dietary Intervention on Selected Autistic Children. *Iranian Journal of Pediatrics*, 18(3), 244-250.

Nga M., Lau, Peter H.R., Green, Annette K., Taylor, Dan, Hellberg, Mary, Ajamian, Caroline Z., Tan, ... Armin, Alaedini. (2013). Markers of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in Children with Autism. *Junio*, 8, 1-6.

Parracho, H. M. (2005). Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *Journal of Medical Microbiology*, 54(10), 987-991. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.46101-0>

Parracho, H. M., Gibson, G. R., Knott, F., Bosscher, D., Kleerebezem, M., y McCartney, A. L. (2010). A double-blind, placebo-controlled, crossover-designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders. *International Journal of Probiotics y Prebiotics*, 5(2), 69.

Patel, K., y Curtis, L. T. (2007). A Comprehensive Approach to Treating Autism and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Pre-pilot Study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 13(10), 1091-1098. <https://doi.org/10.1089/acm.2007.0611>

Pedersen, L., Parlar, S., Kvist, K., Whiteley, P., y Shattock, P. (2014). 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. *Nutritional Neuroscience*, 17(5), 207-213. <https://doi.org/10.1179/1476830513Y.0000000082>

Priya, M. D. L., y Geetha, A. (2011). Level of Trace Elements (Copper, Zinc, Magnesium and Selenium) and Toxic Elements (Lead and Mercury) in the Hair and Nail of Children with Autism. *Biological Trace Element Research*, 142(2), 148-158. <https://doi.org/10.1007/s12011-010-8766-2>

Rose, S., Melnyk, S., Pavliv, O., Bai, S., Nick, T. G., Frye, R. E., y James, S. J. (2012). Evidence of oxidative damage and inflammation associated with low glutathione redox status in the autism brain. *Translational Psychiatry*, 2(7), e134. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.61>

Runge, A. (2007). Estudio observacional de un tratamiento biológico y dietético de los trastornos del TEA autista. *Barcelona: APPS*.

Santocchi, E., Guiducci, L., Fulceri, F., Billeci, L., Buzzigoli, E., Apicella, F., Muratori, F. (2016). 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*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0887-5>

Seung, H., Rogalski, Y., Shankar, M., y Elder, J. (2007). The gluten- and casein-free diet and autism: Communication outcomes from a preliminary double-blind clinical trial. *Journal of Medical Speech-Language Pathology*, 15(4), 337-345.

Tirouvanziam, R., Obukhanych, T. V., Laval, J., Aronov, P. A., Libove, R., Banerjee, A. G., Hardan, A. Y. (2012). Distinct Plasma Profile of Polar Neutral Amino Acids, Leucine, and Glutamate in Children with Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(5), 827-836. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1314-x>

Van Duynhoven, J., Vaughan, E. E., Jacobs, D. M., A. Kemperman, R., van Velzen, E. J. J., Gross, G., Van de Wiele, T. (2011). Metabolic fate of polyphenols in the human superorganism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(Supplement_1), 4531-4538. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000098107>

Wakefield, A. J., Murch, S. H., Anthony, A., Linnell, J., Casson, D. M., Malik, M., Walker-Smith, J. A. (1998). Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet (London, England)*, 351(9103), 637-641.

Whiteley, P., y Shattock, P. (2005). Biochemical aspects in autism spectrum disorders: updating the opioid-excess theory and presenting new opportunities for biomedical intervention. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*.

Williams, B. L., Hornig, M., Buie, T., Bauman, M. L., Paik, M. C., Wick, I., Lipkin, W. I. (2011). Impaired Carbohydrate Digestion and Transport and Mucosal Dysbiosis in the Intestines of Children with Autism and Gastrointestinal Disturbances. *PLOS ONE*, 6(9), e24585. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024585>

Wong, J. M., y Jenkins, D. J. (2007). Carbohydrate digestibility and metabolic effects. *The Journal of nutrition*, 137(11), 2539S–2546S.

Xia, W., Zhou, Y., Sun, C., Wang, J., y Wu, L. (2010). A preliminary study on nutritional status and intake in Chinese children with autism. *European Journal of Pediatrics*, 169(10), 1201-1206. <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1203-x>

Yap, I. K. S., Angley, M., Veselkov, K. A., Holmes, E., Lindon, J. C., y Nicholson, J. K. (2010). Urinary Metabolic Phenotyping Differentiates Children with Autism from Their Unaffected Siblings and Age-Matched Controls. *Journal of Proteome Research*, 9(6), 2996-3004. <https://doi.org/10.1021/pr901188e>

- Páginas web

Autism Europe. (2017). Autism-Europe - Prevalence rate of autism. <http://www.autismeurope.org/about-autism/prevalence-rate-of-autism/>

Confederación Autismo España. (2014). Trastorno del TEA del Autismo. <http://www.autismo.org.es/sobre-los-TEA/trastorno-del-especto-del-autismo>