

ORIGINAL

Dietas «milagro» en pediatría. Posibilidades dietéticas en los trastornos del espectro autista

A. Canals Baeza¹, M. Juste Ruiz², H. Romero Escobar³

¹Departamento del Hospital de Sant Joan. Centro de Salud «Alicante Santa Faz». Alicante. ²Servicio de Pediatría. Gastroenterología Pediátrica. Hospital de Sant Joan. Alicante. ³Psiquiatra Infantil. Unidad de Salud Mental Infantil. Centro de Salud San Vicente II. San Vicente del Raspeig (Alicante)

Resumen

Los trastornos del espectro autista (TEA) son alteraciones del neurodesarrollo caracterizadas por una afectación de la interacción social y de la comunicación asociada a comportamientos rituales, estereotipados y repetitivos, que habitualmente son diagnosticados en los niños. Su prevalencia parece estar aumentando, aunque este incremento podría deberse a un mejor conocimiento del problema y, por tanto, a una mayor sospecha clínica. Los clínicos, y sobre todo los pediatras que tratan a niños diagnosticados de TEA, deberían adquirir conocimientos científicos sobre los tratamientos considerados en este momento alternativos, para poder proporcionar información y consejos sobre sus posibles riesgos y beneficios.

©2015 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Trastorno del espectro autista, dieta

Abstract

Title: Miracle diets in Pediatrics. Dietary possibilities in autism spectrum disorders

Autism spectrum disorders (ASD) are neurodevelopmental disorders characterized by impairment of social interaction and communication associated to rituals, stereotyped and repetitive behaviors, which are usually diagnosed in children. Its prevalence appears to be increasing although this increase could be due to a better understanding of the problem and therefore to a greater clinical suspicion. Clinical and especially pediatricians who treat children diagnosed with ASD should acquire scientific knowledge about treatments considered, at this time, alternative to provide information and advice about potential risks and benefits.

©2015 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Autism spectrum disorders, diet

Introducción

Los trastornos del espectro autista (TEA) son alteraciones del neurodesarrollo caracterizadas por una afectación de la interacción social y de la comunicación asociada a comportamientos rituales, estereotipados y repetitivos, que habitualmente son diagnosticados en los niños.

Su prevalencia parece estar aumentando, aunque este incremento podría deberse a un mejor conocimiento del problema y, por tanto, a una mayor sospecha clínica. Actualmente, tiene una frecuencia diagnóstica en la población pediátrica superior a la diabetes mellitus, las cardiopatías congénitas, la fibrosis quística, la enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad renal crónica¹, por lo que se puede considerar un problema de salud pública. En general, aunque es una estimación difícil, se cree que la prevalencia de TEA es de 1/88 niños (0,07-1,8%)^{2,3}.

Su etiología es multifactorial, con componentes genéticos, algunos de ellos *de novo*, y una amplia variedad de factores ambientales, metabólicos, infecciosos, autoinmunes y nutricionales, aunque en la mayoría de casos no se puede identificar una única causa real³.

Estas entidades son una importante carga para la familia en todos los sentidos, lo que ha condicionado, junto con los escasos resultados positivos de los tratamientos convencionales, que se hayan estudiado múltiples tipos de intervenciones. Dada la gran frecuencia de problemas nutricionales, probablemente secundarios a la selectividad en la alimentación de los niños⁴, y a que no se conoce por completo su etiología exacta, se han ido generando intentos de mejorar la situación clínica de los pacientes a través de modificaciones dietéticas muy diversas, a pesar de la escasa evidencia científica de muchas de ellas.

Por tanto, los clínicos, y sobre todo los pediatras que tratan a niños diagnosticados de TEA, deberían adquirir conocien-

Fecha de recepción: 28/01/15. Fecha de aceptación: 09/02/15.

Correspondencia: A. Canals Baeza. C.S. Alicante Santa Faz. Plaza Santa Faz, 7. 03002 Alicante.
Correo electrónico: alex.canals@gmail.com

tos científicos sobre los tratamientos considerados en este momento alternativos, para poder proporcionar información y consejos sobre sus posibles riesgos y beneficios. Por otro lado, el papel que desempeñan los pediatras es fundamental, hecho que se ha puesto de manifiesto en un estudio realizado en familias de niños con TEA, en el que se observó que en dos tercios de los casos las recomendaciones del médico y las pruebas científicas fueron factores determinantes en los padres a la hora de elegir el tratamiento para sus hijos⁵.

Es importante tener presente que si se va a intentar un tratamiento alternativo, en el caso de que se disponga de varios de ellos, se iniciarán de uno en uno para poder monitorizar los efectos, tanto positivos como negativos, sobre los síntomas de un modo más adecuado y exacto. Se pondrá un tiempo límite para observar los posibles cambios deseados y, sobre todo, se insistirá en que no abandonen nunca el tratamiento conductual y farmacológico, a menos que así se les indique.

La Academia Americana de Pediatría recomienda que se fomenta la búsqueda de información científica, sobre todo en los casos que se basan en teorías científicas muy simplificadas, en los que se preconizan tratamientos que son efectivos para una gran variedad de síntomas, todos los que ofrecen resultados muy buenos, los que están apoyados por informes de casos aislados o hacen referencia a meras anécdotas, los que no están apoyados por expertos, los que apoyan un tratamiento y rechazan la necesidad de realizar estudios controlados, y todos aquellos que postulan que carecen de efectos adversos⁶.

Dietas en el trastorno del espectro autista

Protocolo DAN (Defeat Autism Now)

Este protocolo se basa en la opinión de un grupo de expertos. No utiliza ninguna metodología sistemática para la revisión de estudios científicos en las que basar sus recomendaciones, por lo que queda claro que su evidencia científica es escasa.

El Autism Research Institute reunió en 1995 a un amplio grupo de clínicos y científicos investigadores con el propósito de compartir información para mejorar el manejo y la evolución del autismo^{7,8}. De esta reunión nació una guía para la evaluación clínica y el tratamiento del autismo, que representa una declaración de consenso de investigaciones médicas alternativas para el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad. Las conclusiones más importantes fueron las siguientes:

- Las recomendaciones terapéuticas se basan en los desequilibrios bioquímicos y metabólicos que supuestamente presentan estos niños.
- Consisten en el aporte a la dieta de suplementos nutricionales (vitaminas, minerales, aminoácidos, proteínas) para fomentar la recuperación del equilibrio metabólico y mejorar síntomas producidos por el déficit de esas moléculas.
- Describen recomendaciones sobre sustancias que se deben evitar en la dieta de los pacientes porque causarían la for-

mación de sustancias tóxicas que provocan algunos síntomas (azúcares refinados, aditivos, gluten, caseína).

- Evalúan otras terapias, como secretina, probióticos, quelación, vitamina B₆-magnesio, vitaminas A, C y B₁₂, oxicodina y ácidos grasos.

Dieta sin gluten y caseína (GFCF)

Las proteínas, en su metabolismo normal, no se descomponen completamente en aminoácidos, sino que una proporción de ellas quedan reducidas a péptidos que van a ser reconocidos por el organismo como un agente extraño. Este hecho ha generado una teoría que se basa en la hipótesis de que el aumento de la permeabilidad intestinal permite el paso de péptidos de bajo peso molecular procedentes de la degradación del gluten y caseína a la sangre, causando una excesiva actividad opioide que podría ser responsable de los comportamientos observados en los pacientes con TEA. Los opioides producen una cierta insensibilidad al dolor y pensamiento confuso, e incluso en algunos casos alucinaciones o desconexión del medio. Estos péptidos con actividad opioide pueden tener efectos adictivos, al igual que los morfínicos; de ahí que podamos encontrar a niños que realmente son «adictos» a la leche, que llegan incluso a romper patrones de sueño con el fin de tomar más leche que les produzca ese efecto opiáceo⁹. Aunque no hay que olvidar que ese comportamiento puede deberse a otras razones.

Sin embargo, en contra de esta hipótesis está el hecho de que no se ha constatado una mayor prevalencia de enfermedad celiaca y alergia/intolerancia a las proteínas de la leche de vaca entre los niños con TEA^{10,11}, ni exceso de compuestos opioides en la orina.

La realidad de la situación actual es que no hay información científica suficiente sobre la eficacia y la seguridad de esta dieta (GFCF) para recomendarla en niños con TEA¹²⁻¹⁴.

La revisión sistemática Cochrane de 2008, realizada por Millward et al.¹⁵, tenía como objetivo determinar la eficacia de las dietas sin gluten y caseína como una intervención para mejorar el funcionamiento conductual, cognitivo y social en pacientes con autismo. Los autores incluyeron todos los ensayos controlados aleatorizados sobre programas que eliminaban el gluten, la caseína o ambos de las dietas de pacientes diagnosticados de TEA. Únicamente identificaron dos pequeños ensayos con un número de pacientes muy bajo (n= 35), por lo que no fue posible realizar un metaanálisis^{16,17}, pero sí encontraron diferencias en los rasgos autistas generales, el aislamiento social y la capacidad para comunicarse e interactuar, llegando a las siguientes conclusiones:

- La investigación reveló unas tasas altas en el uso de medicinas complementarias y alternativas para niños con autismo, incluidas las dietas GFCF.
- Las pruebas actuales para valorar la eficacia de estas dietas son deficientes.
- Se necesitan ensayos controlados y aleatorizados, de buena calidad, a gran escala y con una muestra suficiente de pacientes que permita realizar un análisis exhaustivo.

En un estudio realizado por Whiteley et al.¹⁸, ensayo controlado y aleatorizado con 72 pacientes diagnosticados de TEA asignados a dos grupos, uno con dieta GFCF y otro con dieta normal durante 12 meses, los resultados mostraron una mejora a corto plazo en algunos síntomas nucleares del autismo y en la hiperactividad/falta de atención. Pero en ausencia de un grupo control (placebo) en el estudio, no se pueden descartar ciertos efectos derivados de agentes externos a la dieta.

En la Reunión Internacional de Investigación en Autismo (IMFAR), realizada en 2010, se presentó un ensayo de 18 semanas de duración en el que participaron 22 niños diagnosticados de TEA, con una edad comprendida entre los 30 y 54 meses, a los que se les había introducido una dieta GFCF y que recibían un mínimo de 10 horas por semana de terapia conductual. Después de 4 semanas de dieta, los niños eran distribuidos de manera aleatoria y doble ciego en grupos de provocación con gluten, caseína, ambos o ninguno. Tras la provocación con gluten y caseína, los niños no presentaron cambios en la atención, la actividad, el sueño y el hábito intestinal respecto al inicio. En este ensayo se concluye que la dieta GFCF no parece tener un efecto beneficioso en la población estudiada¹⁹.

Es importante resaltar los efectos perjudiciales de una dieta GFCF, ya que se debe tener en cuenta que los productos lácteos que toman estos niños, con una proteína de origen vegetal, una composición que no suele tener una adecuada proporción de macro/microminerales y una menor biodisponibilidad de muchos nutrientes, es cuando menos cuestionable. La restricción de caseína y de otros nutrientes de la dieta puede asociarse a una disminución de la masa ósea y a un incremento de la prevalencia de deficiencias de ácidos esenciales; por tanto, en caso de establecer estas dietas, posiblemente se podría aconsejar a las familias que incrementen el aporte de vitamina D, calcio y proteínas.

Dieta específica de hidratos de carbono

Esta dieta se basa en la teoría de que los microorganismos intestinales son los causantes, al menos en parte, de los problemas digestivos y cerebrales presentes en los niños autistas. Los agentes componentes de la microbiota, algunos de ellos patógenos, pueden tener efectos gastrointestinales no deseables, y sobreviven gracias a esos hidratos de carbono no completamente absorbidos. Cuando esos hidratos de carbono se eliminan de la dieta, se modifica la microbiota, y algunos de ellos no pueden sobrevivir y dejan de producir el posible daño intestinal y cerebral²⁰.

Se suprimen el almidón y todos los azúcares complejos de la dieta, lo que ayuda, supuestamente, a la destrucción de levaduras y disminuye el sobrecrecimiento bacteriano. Como consecuencia de ello, disminuye la malabsorción, se reequilibra la flora intestinal y mejoran los síntomas. De esta forma, se normaliza la digestión, y puede empezar a mejorar el comportamiento, el desarrollo cognitivo y el lenguaje.

Suplementos de ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados

Los ácidos grasos de cadena larga de la serie omega-3, eicosapentanoico (C:20:5 n-3) y el docosahexaenoico (C22:6 n-3) (DHA), son ácidos grasos derivados del ácido linoléico (C:18:3 n-3), que es un ácido graso esencial. Estos ácidos grasos son componentes estructurales de las membranas celulares (incluidas las células cerebrales), consideradas de gran importancia para el normal funcionamiento celular, sobre todo el DHA, y con un probado efecto beneficioso cardiovascular, entre otros. Algunos estudios sugieren que las concentraciones plasmáticas de los ácidos grasos de la serie omega-3 están disminuidas en niños diagnosticados de TEA, pero no se ha establecido una correlación clínica evidente²¹, y tampoco está claro que su suplemento sea beneficioso en estos pacientes²²⁻²⁴.

Se han llevado a cabo pocos estudios rigurosos sobre los ácidos grasos omega-3 para los TEA. En una revisión Cochrane²² sólo se incluyeron 2 ensayos, con un total de 37 participantes, y se excluyeron 6 ensayos por no ser controlados aleatorizados, o por no disponer de grupo control. No se demostraron mejorías estadísticamente significativas, aunque sí se constató un efecto positivo más evidente en el tratamiento para la hiperactividad.

Al margen de lo incierto de su indicación, este tratamiento no está exento de efectos secundarios, entre los que se pueden destacar los trastornos gastrointestinales, como la aparición de náuseas y diarrea. En altas dosis, estos suplementos se deben administrar con precaución en pacientes con trastornos de la coagulación, y en casos de sensibilidad al pescado, dado que muchos de ellos son extraídos de peces de aguas frías y profundas.

Otro de los inconvenientes de estos suplementos es que no hay una dosis establecida. En niños diagnosticados de TEA se han utilizado dosis de 200 mg de DHA al día, pero también se han sugerido dosis de 1,3-1,5 g/día^{24,25}. Cuando se utilizan como protector cardiovascular en adultos, se emplean dosis de 250-500 mg/día.

Probióticos

El uso de los probióticos se basa en la hipótesis de que los pacientes con TEA presentan un desequilibrio de la flora intestinal, que puede generar alguno de los síntomas gastrointestinales y del funcionamiento inmunológico. Aunque hay datos que sugieren la mejora de estos síntomas utilizando probióticos, desafortunadamente no hay estudios suficientes que demuestren su eficacia para recomendar su uso. Realmente, sería importante realizar estudios bien diseñados y con diversas cepas y dosis que pudieran generar suficiente evidencia científica para su indicación²⁶.

Uso combinado de vitamina B₆ y magnesio

Son pocos los estudios que se han realizado sobre el uso combinado de vitamina B₆ y magnesio en niños diagnosticados de TEA. En una revisión sistemática Cochrane publicada en 2005,

realizada con 3 ensayos controlados y aleatorizados, y con tan sólo 33 pacientes, los resultados no fueron concluyentes al respecto²⁷.

Quelantes

El uso de los quelantes se basa en la hipótesis de que el comportamiento de los pacientes autistas podría estar relacionado con la toxicidad del mercurio y otros metales pesados, que no son excretados adecuadamente en estos niños. Se ha pensado que el tiomersal, fuente de mercurio y presente hasta hace poco en algunas vacunas, podría ser causa de algunos de los síntomas, pero no está probada su interrelación²⁸.

Se utilizan quelantes como el ácido dimercaptosuccínico, algunos quelantes naturales, como la fibra dietética, y antioxidantes, pero su seguridad y eficacia no se han evaluado en ensayos controlados y aleatorizados, por lo que su uso es prácticamente experimental.

Otros

Se ha mostrado alguna evidencia sobre el beneficio de administrar vitamina C, vitamina B₁₂, ácido fólico, cinc y algunas enzimas digestivas en niños diagnosticados de TEA, pero no hay datos suficientes como para recomendar su uso²⁹⁻³¹.

Medicina ortomolecular en el tratamiento del autismo

La Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid llevó a cabo en 2009 un estudio (IT02/2009) que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de las terapias ortomoleculares, llevando a cabo una revisión sistemática de la literatura científica³².

Se evaluaron las siguientes terapias: enzimas digestivas, vitamina B₆, magnesio, taurina, vitaminas C y E, cinc, calcio, vitaminas A y D, aceite de hígado de bacalao, ácidos grasos, melatonina, multivitaminas, multiminerales, probióticos, ácido polínico, metilcobalamina, vitamina B₁₂, creatina, dimetilglicina, trimetilglicina, aminoácidos, secretina, metionina, folato, N-acetilcisteína, ácido lipoico, glutatión, carnosina, carbón activo, ácido α -cetoglutárico, bacopa, biotina, L-carnitina, CoQ10, selenio y silimarina.

Para la selección de los estudios se utilizaron unos criterios de inclusión. Se trataba de pacientes con alguno de los tipos de TEA (autismo clásico, síndrome desintegrativo de la niñez, síndrome de Asperger, síndrome de Rett o trastorno generalizado del desarrollo no especificado), y debían ser estudios en los que se evaluara la eficacia y/o seguridad del tratamiento con alguna terapia ortomolecular. Además, sólo se examinaron las terapias susceptibles de ser financiadas por el sistema sanitario.

En el estudio se incluyeron revisiones sistemáticas o metaanálisis e informes de evaluación. Se incluyeron únicamente ensayos clínicos, con un diseño adecuado para evaluar el efec-

to de estas terapias con rigor científico. En los casos en que no se encontraron ensayos controlados aleatorizados, se seleccionó otro tipo de diseño de menor calidad. En la búsqueda inicial se recuperaron 676 referencias bibliográficas, y después de la lectura de títulos y resúmenes se hizo una selección de 89. Finalmente, se llegó a disponer de 2 revisiones sistemáticas y 17 estudios primarios, en los que se evaluaba el tratamiento con secretina, vitamina B, minerales, hierro, vitamina C, dimetilglicina, inositol, tetrahidrobiopterina, L-carnosina, tiamina, ácido fólico, ácidos omega-3, oxitocina y melatonina.

Las conclusiones a las que llegaron los autores fueron las siguientes:

- La revisión de la evidencia científica disponible sobre suplementos nutricionales en el TEA y la evaluación de la calidad de los estudios no demostraron la eficacia de estos tratamientos.
- No se puede recomendar la utilización de estos suplementos para el tratamiento del TEA.
- Se requieren ensayos controlados, aleatorizados, doble ciego y realizados con alta calidad metodológica para poder evaluar la eficacia y la seguridad de cada uno de los suplementos nutricionales.

Otras propuestas

Cada vez van apareciendo más ofertas de estudios analíticos para conocer la causa del autismo de un niño, utilizando la determinación de metales pesados, los llamados test de intolerancia alimentaria y analíticas para comprobar la existencia o no de infecciones por hongos o bacterias intestinales. Todo ello a unos precios muy elevados, pero que unos padres desesperados por el diagnóstico y el tratamiento de su hijo pueden llegar a pagar. Para evitar estas situaciones, los pediatras, los psiquiatras infantiles y todo el personal que trata a niños con esta patología deberían conocer estas circunstancias, con el fin de informar a los padres de un modo correcto y siempre con el máximo rigor científico.

Recientemente, se atiende a un número creciente de pacientes en las consultas, que acuden con test realizados para conocer alguna posible intolerancia alimentaria, aunque estas pruebas carecen de evidencia científica³³. ¿En qué consisten realmente? Estos test de intolerancia alimentaria miden la concentración de IgG específica en suero, frente a una batería de alimentos, y el laboratorio informa de los resultados como:

- Negativo: no se debe hacer restricción dietética.
- Positivo bajo: se debe moderar el consumo del alimento en cuestión a 1-2 veces/semana durante unos meses.
- Positivo alto: los anticuerpos IgG frente a ese alimento están claramente elevados y se recomienda evitarlo durante meses y reincorporarlo poco a poco a la dieta.

Conclusión

Considerando la escasa evidencia científica acumulada en relación con las dietas restrictivas, las dificultades de alimenta-

ción en estos pacientes y la diversidad de las situaciones clínicas, se puede concluir que estamos ante un campo de investigación que requiere muchos más estudios, por lo que las decisiones en un determinado paciente se deben tomar con cautela. ■

Bibliografía

- Lipkin PH. Epidemiology of the developmental disabilities. En: Capute AJ, Accardo PJ, eds. *Developmental Disabilities in Infancy and Childhood*, 2.^a ed. Baltimore: Paul H. Brookes Publishing, 1996; 137-156.
- Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. 14 sites, United States 2008. *MMWR Surv Summ*. 2012; 61: 1-19.
- Neggers Y. Increasing prevalence, changes in diagnostic criteria, and nutritional risk factors for autism spectrum disorders. *ISNR Nutr*. 2014; 1-14.
- Bandini L, Anderson S, Curtin C, et al. Food selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children. *J Pediatr*. 2010; 157(2): 259-264.
- Hanson E, Kalish LA, Bunce E, et al. Use of complementary and alternative medicine among children diagnosed with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2007; 37: 628.
- Kemper K, Vohra S, Walls R; American Academy of Pediatrics. The use of complementary and alternative medicine in pediatrics. *Pediatrics*. 2008; 122: 1.374-1.386.
- Baker S, Pangborn J. Clinical assessment options for children with autism and related disorders. A biomedical approach. A consensus report of the Defeat Autism Now! Conference. Dallas, January 1995. Dallas: Autism Research Institute, 2006.
- Rimland B. The Defeat Autism Now! Conference. *Autism Res Rev Int*. 1995; 9(1): 3.
- Gillberg C. Endogenous opioids and opiate antagonists in autism: brief review of empirical findings and implications for clinicians. *Dev Med Child Neurol*. 1995; 37: 239-245.
- Black C, Kaye, Jick H. Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: nested case-control study using data from the UK General Practice Research Database. *BMJ*. 2002; 325: 419.
- Pavone L, Fiumara A, Bottaro G, et al. Autism and celiac disease: failure to validate the hypothesis that a link might exist. *Biol Psychiatry*. 1997; 42: 72.
- Buie T. The relationship of autism and gluten. *Clin Ther*. 2013; 35: 578-583.
- Marí-Bauset S, Zazpe I, Marí-Sanchís A, et al. Evidence of the gluten-free and casein-free diet in autism spectrum disorders. A systematic review. *J Child Neurol*. 2014; 29: 1.718-1.727.
- Moreno Villares JM, Galiano Segovia MJ, Dalmau Serra J. ¿Por qué dudamos de si la leche de vaca es buena para los niños? (I). *Acta Pediatr Esp*. 2012; 70(9): 369-375.
- Millward C, Ferriter M, Calver S, Connell-Jones G. Gluten and casein free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 16(2): CD003498.
- Knivsberg AM, Reichelt KL, Holen T, Nodland M. A randomised, controlled study dietary intervention in autistic syndromes. *Nutr Neurosci*. 2002; 5(4): 252-261.
- Elder JH, Shanker M, Shuster J, et al. The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. *J Autism Neurodevelopmental Dis*. 2006; 36(3): 413-420.
- Whiteley P, Haracopos D, Knivsberg AM, et al. The ScanBrit randomised, controlled, single blind study of a gluten and casein free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutr Neurosci*. 2010; 13(2): 87-100.
- Hyman S. International Meeting for Autism Research (IMFAR), 2010.
- Srinivasan P. A review of dietary interventions in autism. *Ann Clin Psychiatry*. 2009; 21(4): 237-247.
- Stilwinski S, Croonenberghs J, Christophe A, et al. Polyunsaturated fatty acids: do they have a role in the pathophysiology of autism? *Neuro Endocrinol Lett*. 2006; 27: 465.
- James S, Montgomery P, Williams K. Omega-3 fatty acids supplementation for autism spectrum disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011.
- Voigt R, Mellon MW, Katusic SK, et al. Dietary docosahexaenoic acid supplementation in children with autism. *JPGN*. 2014; 58: 715-722.
- Gil-Campos M, Dalmau Serra J; Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Importancia del ácido docosahexaenoico (DHA): funciones y recomendaciones para su ingesta en la infancia. *An Pediatr*. 2010; 73(3): 142.e1-142.e8.
- Amminger GP, Berger GE, Schäfer MR, et al. Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo controlled pilot study. *Biol Psychiatry*. 2007; 61: 551.
- Bent S, Bertoglio K, Hendren RL. Omega-3 fatty acids for autistic spectrum disorder: a systematic review. *J Autism Dev Dis*. 2011; 41: 545.
- Critchfield W, Van Hemert S, Ash M, Mulder L, Ashwood P. The potential role of probiotics in the management of childhood autism spectrum disorders. *Gastroenterol Res Pract*. 2011 [doi 10.1155/2011/161358].
- Nye C, Brice A. Combined vitamin B₆-magnesium treatment in autism spectrum disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; CDD003498.
- Voelker R. FDA warning targets OTC chelation products. *JAMA*. 2010; 304: 2.112.
- Dolske MC, Spollen J, McKay S. A preliminary trial of ascorbic acid as supplemental therapy for autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1993; 17: 765.
- Main PA, Anglely MT, Thomas P. Folate and methionine metabolism in autism: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91: 1.598.
- Reza M. Tratamiento del autismo mediante medicina ortomolecular. Madrid. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS), Agencia Laín Entralgo, 2009; IT02/2009.
- Wuthrich B. Unproven techniques in allergy diagnosis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2005; 15(2): 86-90.