

Influencia de la suplementación con vitamina D, omega 3 o el uso de una dieta libre de gluten y caseína en el comportamiento de niños y niñas con trastorno del espectro autista

Influence of the vitamin D, omega 3 supplementation or the use of a gluten and casein free diet in the behavior of boys and girls with autism spectrum disorder

Cortés M¹; Westwood V¹ & Estay P¹

CORTES, M.; WESTWOOD, V. & ESTAY, P. Influencia de la suplementación con vitamina D, omega 3 o el uso de una dieta libre de gluten y caseína en el comportamiento de niños y niñas con trastorno del espectro autista. *J. health med. sci.*, 6(4):257-267, 2020.

RESUMEN: La prevalencia de trastorno del espectro autista ha ido en aumento, sin embargo, en Chile no existen lineamientos nutricionales acerca del posible tratamiento de la condición. Es por ello que el objetivo de esta revisión fue analizar la evidencia actual en relación al uso de una dieta libre de gluten y caseína, suplementación de vitamina D y omega 3 y su impacto en el comportamiento de niños/as con trastorno del espectro autista. Hay evidencia con resultados en torno a los beneficios de la suplementación con vitamina D debido a su carácter neuroprotector y su función neuromuscular. A su vez, la evidencia con omega 3 (DHA) es estadísticamente significativa para irritabilidad, hiperactividad, letargo, comportamiento estereotipado, conciencia social, comunicación y disminución de la severidad del autismo. Respecto a la dieta libre de gluten y caseína lo observado es que no existe evidencia que respalde los beneficios que esta exclusión entregaría. Aún falta evidencia para declarar un manejo nutricional específico para el tratamiento de los síntomas gastrointestinales y de comportamiento, más allá de la suplementación con aquellos micronutrientes en déficit.

PALABRA CLAVE: Autismo, dieta libre de gluten y de caseína, vitamina D, omega 3, comportamiento.

INTRODUCCIÓN

El Trastorno del Espectro Autista (TEA), fue definido por primera vez por Kanner, en el año 1943 como: “Desorden del neurodesarrollo caracterizado por impedimentos en la comunicación social y comportamientos restrictivos”.

Se ha descrito que la etiología de esta condición es variada y no está entendida completamente, puede ser causada por factores genéticos y/o ambientales (Berding and Donovan, 2016), pero se sabe que se caracteriza por la presencia de estrés oxidativo e inflamación a nivel cerebral (Mazahery *et al.*, 2017, Mazahery *et al.*, 2016).

Actualmente, se estima que a nivel mundial la prevalencia de TEA es del 1% . Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 1 de cada 160 niños tiene TEA. Respecto a la situación a nivel nacional, según SENADIS no

existen estudios epidemiológicos actualizados que permitan saber con exactitud el número de personas que presentan algún tipo de TEA , sin embargo, considerando la prevalencia mundial extrapolada a datos nacionales, se estimó que para el año 2007, habrían 2156 casos de niños y niñas con TEA por cada 240.569 nacidos vivos (Ministerio de Salud de Chile., 2011).

Dentro de los criterios de diagnóstico se encuentran variados cuestionarios, los más utilizados son: DSM5, ADIR, GARS, DISCO, ADOS y CARS, SAS-pro, RIAS (Adams *et al.*, 2018). Cada uno de esos cuestionarios enfatiza que las pruebas no deben utilizarse de forma independiente para hacer un diagnóstico de TEA (Randall *et al.*, 2018) si no que deben complementarse. Por otro lado, también existen cuestionarios para evaluar los cambios de comportamiento a través del tiempo asociado a un

¹ Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

determinado tratamiento, dentro de los más usados están ATEC, PDD-BI, SRS, 6-GSI, SSP, ABC, PGI-2 (Adams *et al.*, 2018), cuestionario ABC (Mazahery *et al.*, 2019b), GARS-2 (Hadi Moradi *et al.*, 2018), entre otros.

En el TEA se pueden encontrar comportamientos adversos como ansiedad, dificultad de concentración y atención, impulsividad y autolesiones (Howlin *et al.*, 2009), también puede cursar con discapacidad intelectual, dificultad en el lenguaje, trastornos psiquiátricos, alteraciones del sueño y problemas de alimentación, los cuales aparecen dentro de la primera infancia y se mantienen para toda la vida.

Respecto a los problemas de alimentación, la selectividad alimentaria se manifiesta en cerca del 25% de los niños/as con TEA, siendo el grupo de alimentos omitido con mayor frecuencia las verduras y frutas (Sharp *et al.*, 2018), lo que podría contribuir al desarrollo de síntomas gastrointestinales como constipación (presentación en un 63% de la población TEA) (Adams *et al.*, 2006, Nikolov *et al.*, 2009, Xue Ming *et al.*, 2008). Pueden presentar déficit de vitaminas y minerales (Bandini *et al.*, 2010), tales como; hierro (Latif *et al.*, 2002), calcio (Sharp *et al.*, 2013), vitamina C (Emond *et al.*, 2010), vitamina B12, vitamina D y también proteínas (Zimmer *et al.*, 2012). Problemas de alimentación comórbidos pueden poner a un individuo con TEA en riesgo de complicaciones médicas como; retraso del crecimiento, alteración del comportamiento social y bajo rendimiento académico (Sharp *et al.*, 2013).

De acuerdo a la evidencia, el manejo nutricional actual más utilizado es la dieta libre de gluten y libre de caseína (Hyman *et al.*, 2016). Otra dieta utilizada, en menor medida, es la dieta cetogénica y sus derivados (Herbert and Buckley, 2013). A su vez, existen estudios con suplementación de carnosina (Mehrazad-Saber *et al.*, 2018), ácido fólico (Sun *et al.*, 2016), omega 3 (Mankad *et al.*, 2015), coenzima Q10 (Mousavinejad *et al.*, 2018), vitamina D (Jia *et al.*, 2015) y pre y probióticos (Adams *et al.*, 2018).

La dieta libre de gluten y de caseína se caracteriza por ser un tipo de alimentación que excluye estos compuestos, los cuales se encuentran principalmente en cereales derivados de trigo, centeno, cebada y avena; y en lácteos; la evidencia

indica que podría mejorar ciertas características del TEA por la teoría de los péptidos opioides (Is-rangkun *et al.*, 1986, Christison and Ivany, 2006, Horvath *et al.*, 1999, Millward *et al.*, 2008, Reichelt and Knivsberg, 2003). Respecto a la suplementación con vitamina D, específicamente D3, la cual es una vitamina liposoluble que ejercería su efecto debido a su carácter neuroprotector, antiinflamatorio y modulador de hormonas (Mazahery *et al.*, 2017, Mazahery *et al.*, 2016). En relación a la suplementación con omega 3, específicamente EPA y DHA, grupo de ácidos grasos poliinsaturados esenciales encontrados principalmente en productos de origen marino, actúan en base a sus efectos neuroprotectores, antiinflamatorios y en el neurodesarrollo (Bazan, 2007).

Por otro lado, pueden presentar una mayor preferencia de consumo para alimentos procesados y dulces, por lo que se ha asociado que una mayor selectividad alimentaria en niños con TEA contribuye a un riesgo de sobrepeso y obesidad (Sharp *et al.*, 2013) (Berry *et al.*, 2015), con mayor IMC en comparación con niños neurotípicos (Criado *et al.*, 2018).

En Chile no existen indicaciones claras sobre el manejo nutricional en niños con TEA. Por lo que es relevante revisar la evidencia actual con el fin de plantear lineamientos para promover estrategias de manejo nutricional basados en la evidencia científica.

El objetivo de este estudio es analizar la evidencia actual en relación al uso de una dieta libre de gluten y caseína, suplementación de vitamina D y omega 3 y su impacto en el comportamiento de niños/as con trastorno del espectro autista.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de tipo revisión, realizado con la búsqueda de artículos en PubMed y SCOPUS, entre abril y julio de 2020. Se utilizaron las palabras claves: AUTISM, GLUTEN FREE AND CASEIN FREE, VITAMIN D, OMEGA 3. Los criterios de búsqueda utilizados fueron que debían tener un máximo de 10 años de antigüedad, ensayos clínicos realizados en humanos y estar publicados en inglés y/o español. Los criterios de selección fueron: Estudios que fueron realizados en pacientes pediátricos diagnosti-

cados con TEA y que hayan realizado intervención con una dieta libre de gluten y de caseína, suplementación con vitamina D y/o suplementación con omega 3. Los estudios debían contar con un grupo control.

Se utilizó el diagrama PRISMA (Figura 1) para establecer de forma clara cada etapa del proceso de búsqueda y selección de estudios.

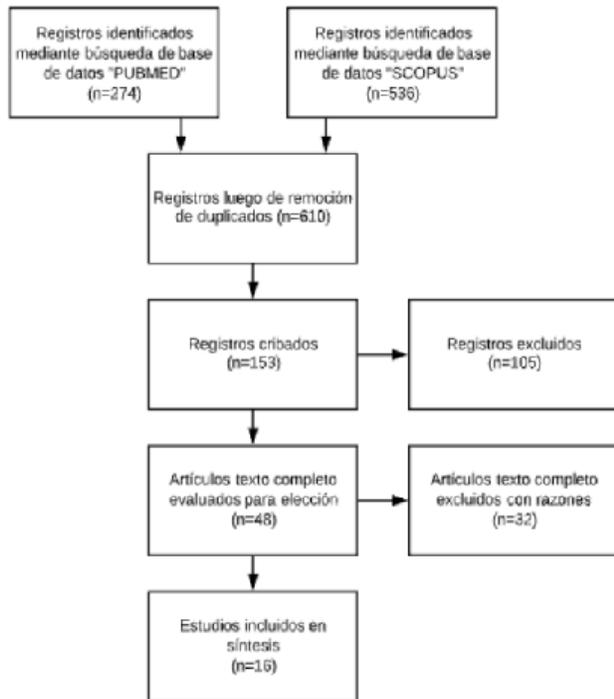


Fig. 1. Diagrama PRISMA.

Tabla 1. Resumen evidencia analizada

Referencia	Tipo de estudio	Intervención (Suplementación)	Resultados	Puntaje análisis crítico
(39)	Ensayo aleatorizado, doble ciego, control-placebo	Grupo A: 2000 UI/día de vitamina D Grupo B: 722 mg DHA/día de omega 3 Grupo C: Vitamina D y omega 3 Grupo D: placebo por 12 meses N total=71 pacientes	Las puntuaciones ABC para irritabilidad e hiperactividad mejoraron en el grupo A. Reducción aparentemente mayor en el grupo C, aunque no fue significativo.	61 puntos 92%
(42)	Ensayo aleatorizado, doble ciego, control-placebo	Grupo A: 2000 UI/día de vitamina D Grupo B: 722 mg DHA/día de omega 3 Grupo C: Vitamina D y omega 3 Grupo D: placebo por 12 meses N total=73 pacientes	Mejora en el puntaje SRS-total, específicamente para comunicación y conciencia social en el grupo B. Por otro lado, el grupo C también tuvo mejora para conciencia social. En el grupo A hubo una mejora en participación social según SPM.	62 puntos 94%

Se analizaron un total de 16 artículos, de los cuales 5 son referentes a vitamina D, 6 de omega 3 y 7 estudios de dieta libre de gluten y de caseína.

Se utilizó la “Guía práctica de lectura crítica de artículos científicos” adaptada para el análisis crítico y posterior selección de aquellos estudios que cumplieran al menos con el 60% del puntaje total. Finalmente, para organizar las referencias se utilizó el gestor bibliográfico Endnote versión 9.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De acuerdo a la evidencia actual, la nutrición juega un papel primordial en el posible tratamiento del trastorno del espectro autista, a continuación, se detallarán ciertos manejos nutricionales con relevancia científica. El detalle de los estudios se encuentra en la Tabla 1.

Suplementación con Vitamina D

En la totalidad de los estudios analizados se observó una mejora del comportamiento significativa, principalmente en habilidades sociales (Jia *et al.*, 2019), lenguaje y comunicación (Jia *et al.*, 2019, Mazahery *et al.*, 2019a), uso del cuerpo y objetos (Jia *et al.*, 2019), autoayuda y autocuidado (Jia *et al.*, 2019), respuesta al nombre (Jia *et al.*, 2015), comportamiento general (Jia *et al.*, 2015, Saad *et al.*, 2016, Saad *et al.*, 2018), hiperactividad

Referencia	Tipo de estudio	Intervención (Suplementación)	Resultados	Puntaje análisis crítico
(44)	Ensayo aleatorizado, doble ciego, control-placebo.	2000 UI/día de vitamina D, vía oral por 20 semanas N total=38	Para el grupo intervenido hubo una mejora en autocuidado según DD-CGAS. Sin embargo, no se demostró ningún efecto en puntaje ABC.	57 puntos 86%
(41)	Ensayo aleatorizado, doble ciego, control-placebo	300 UI/kg/día de vitamina D por 4 meses N total=109	Mejora de CARS, ABC, ATEC y SRS en el grupo intervenido.	48 puntos 73%
(43)	Estudio aleatorizado, placebo control	Grupo A: ejercicios perceptuales motores. Grupo B: suplementación de vitamina D (300 UI/kg/d). Grupo C: ejercicios perceptuales-motores y suplementación de vitamina D (300 UI/kg/d). Grupo D: placebo por 3 meses. N total=100	Mejora en puntajes GARS-2 e IQ test, siendo mayor en el grupo C.	59 puntos 89%
(69)	Ensayo piloto aleatorizado, doble ciego controlado	650 mg de omega 3 (+350 mg de EPA y 230 mg de DHA) por 12 semanas N total=32	Hubo una mejora estadísticamente no significativa en la hiperactividad según ABC y BASC en el grupo intervenido.	64 puntos 96%
(70)	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado	200 mg de DHA derivado de aceite de algas por 6 meses N total=34	No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, sin embargo, 5 sujetos en el grupo intervenido tuvieron una mejora según los padres para CGI-I a los 6 meses.	62 puntos 93%
(68)	Ensayo aleatorizado, cruzado, controlado con placebo	Suplementación con omega 3 (962 mg/d y 1155 mg/d para niños y adolescentes respectivamente), siendo estos 33% EPA y 42% DHA. por 8 semanas N total=68	Las medidas de comportamiento según SRS y CGI mejoraron significativamente durante el ensayo. Sin embargo, no hubo efecto de tratamiento con omega 3 en las medidas de comportamiento.	60 puntos 91%
(67)	Ensayo aleatorizado, doble ciego, placebo-control	350 mg EPA y 230 mg de DHA por 6 semanas. N total=57	Mejora estadísticamente significativa en las subescalas de estereotipo y letargo según ABC en el grupo intervenido. Además, este grupo presentó una mejora para hiperactividad según ABC-H reportada por los padres, sin embargo, esta mejoría no fue estadísticamente significativa.	53 puntos 81%
(84)	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado	Grupo A: implementación dieta libre de gluten y caseína. Grupo B: dieta regular por 6 meses. N total=58	No hubo diferencias significativas entre los grupos de intervención según ADOS-2.	58 puntos 89%

Referencia	Tipo de estudio	Intervención (Suplementación)	Resultados	Puntaje análisis crítico
(77)	Estudio clínico transversal controlado, aleatorizado, ciego	Grupo A: implementación dieta libre de gluten y caseína. Grupo B: dieta regular por 6 meses. N total=37	No hubo diferencias significativas en ATEC. En ERC III, el grupo A mostró mejoras significativas y el grupo B mostró una mejora no significativa. En ABC no hubo diferencias significativas.	52 puntos 80%
(25)	Ensayo aleatorizado, doble ciego, control-placebo	Intervención en 3 fases: Implementación de una dieta libre de gluten y caseína. Desafíos de un día a la semana: Grupo A: introducción de alimentos con gluten. Grupo B: introducción de alimentos con caseína Grupo C: introducción de alimentos con gluten y caseína. Grupo D: placebo Mantención (elección de mantener o modificar la dieta). N total=14	No hubo diferencias significativas entre los diferentes desafíos según VABS.	60 puntos 92%
(79)	Estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-control	Implementación de dieta de limpieza (libre de gluten y lácteos) por 2 semanas, luego: Grupo A: continuó con libre de gluten y lácteos. Grupo B: dieta regular por 6 semanas. N total=12	No hubo diferencias significativas entre los grupos y tampoco mejoras significativas.	62 puntos 95%
(80)	Ensayo aleatorizado, ciego, placebo-control	Grupo A: implementación dieta libre de gluten y caseína Grupo B: dieta regular por 3 meses. N total=22	En el grupo A hubo mejoras solo para lenguaje receptivo (MULLEN)	59 puntos 90%
(71)	Ensayo aleatorizado, controlado, ciego simple	Grupo A: implementación dieta libre de gluten y caseína Grupo B: dieta regular N=72	Hubo cambios significativos en puntajes ADOS y GARS para la implementación de la dieta. Esta mejora fue significativa a los 12 meses de intervención.	56 puntos 86%
(78)	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado.	Grupo A: implementación dieta libre de gluten y caseína (11 y 12 gramos respectivamente) Grupo B: dieta regular por 7 días. N=47	En ambos grupos la puntuación de AWPC disminuyó significativamente después de la intervención. En el grupo intervención, el puntaje para GSSI aumentó en comparación con el comienzo.	55 puntos 84%

e irritabilidad (Saad *et al.*, 2018, Saad *et al.*, 2016, Mazahery *et al.*, 2019a), funcionamiento cognitivo social (Mazahery *et al.*, 2019b, Saad *et al.*, 2018), participación social (Mazahery *et al.*, 2019b, Saad *et al.*, 2016, Saad *et al.*, 2018), letargo (Saad *et al.*, 2016), comportamiento estereotipado (Saad *et*

al., 2016, Saad *et al.*, 2018) y habla inapropiada (Saad *et al.*, 2018). A su vez, se reconoció una disminución en la severidad del autismo (Mazahery *et al.*, 2019b). Sólo un estudio concluyó que no hubo beneficios con la suplementación de la vitamina D (Kerley *et al.*, 2017), a pesar de que la duración de

este y la dosis entregada era similar a los otros estudios analizados, se destaca en esta investigación que la población de estudio tenía un n menor y no consideraron como criterio de exclusión o inclusión las concentraciones sanguíneas iniciales de vitamina D, a diferencia de los otros estudios que si lo consideraron.

Estas mejoras, se pueden relacionar con la función en el neurodesarrollo (Eyles *et al.*, 2013), entre ellas; la diferenciación neuronal, la neurotransmisión y la función sináptica (Cannell, 2017, Wang *et al.*, 2016).

También a esta vitamina se le atribuye un efecto neuroprotector de la función cerebral, al inhibir la síntesis de la sintasa ácido nítrico inducible que cataliza óxido nítrico. Así mismo, estimula la síntesis de glutatión, el cual es crucial para el control de los procesos de desintoxicación del cerebro (Máčová *et al.*, 2017). Esto podría participar directamente en el desbalance entre el estrés oxidativo presente en los individuos con autismo y la baja capacidad antioxidante que ellos poseen, lo que produce una cantidad excesiva de radicales libres (Yui *et al.*, 2016) acompañado de procesos inflamatorios. La vitamina D podría ejercer un papel importante mediante sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes e inmunomoduladoras (Mazahery *et al.*, 2017, Mazahery *et al.*, 2016).

A su vez, la motivación, la sensación de recompensa, el comportamiento adictivo y función motora son dependientes de los circuitos de dopamina, lo que está relacionado e influenciado por la vitamina D, ya que sus receptores están distribuidos en el cerebro, concentrados particularmente en las neuronas dopaminérgicas (Bivona *et al.*, 2019, Cui *et al.*, 2013), siendo crucial en la producción y el metabolismo de éstas debido a la expresión de enzimas como tirosina hidroxilasa y la regulación de catecol-O-metiltransferasa (Pertile *et al.*, 2016, Cui *et al.*, 2015). Por otro lado, la dopamina se involucra en el trastorno del espectro autista debido a un desbalance en la sustancia nigra y el área tegmental ventral (Scott-Van Zeeland *et al.*, 2010, Pavál, 2017), regiones específicas del cerebro que producen déficit social y comportamiento estereotípico.

La deficiencia de vitamina D puede estar involucrada en la patogénesis de los trastornos del neurodesarrollo como el TEA (Grant *et al.*, 2015) y

el trastorno por Déficit Atencional con Hiperactividad (TDAH) (Mazahery *et al.*, 2019a), ya que niveles bajos de vitamina D inducen cambios negativos en la degradación de la función cognitiva (Grung *et al.*, 2017), la ansiedad y el comportamiento social (Pan *et al.*, 2014).

Además, se ha demostrado que tener niveles adecuados de vitamina D mejora la función neuromuscular y el rendimiento motor (Lanteri *et al.*, 2013), ya que conduce a un mejor cumplimiento morfológico de los músculos a través de una mayor absorción de calcio, lo cual lleva a una mejor función y actividad muscular, no solo en niños con TEA sino que también en neurotípicos (Todd *et al.*, 2015).

En los estudios analizados se utilizaron distintas dosis de vitamina D3; 2000 UI/día y 300 UI/kg/día por vía oral. Es importante mencionar que en la totalidad de los estudios la vitamina D generó efectos beneficiosos significativos. Además, cabe destacar que solo un estudio declaró presencia de efectos secundarios, entre ellos: erupciones cutáneas, picazón y diarrea, los cuales fueron leves y transitorios (Saad *et al.*, 2018), sin embargo, de acuerdo a la Revista de Medicina de Nueva Inglaterra, el estudio no alcanzó a superar el límite máximo permitido (62). Es de importancia que cada suplementación sea individualizada para cada niño según sus concentraciones sanguíneas y así evitar una posible toxicidad.

Suplementación con ácidos grasos omega 3

Diversos estudios han implementado una suplementación con ácidos grasos omega 3. Dentro de los ensayos clínicos analizados, se evidenciaron mejoras estadísticamente significativas en relación a irritabilidad, hiperactividad, letargo (Mazahery *et al.*, 2019a) y comportamiento estereotipado (Bent *et al.*, 2014), conciencia social, comunicación (Mazahery *et al.*, 2019b) y motivación total y social (Parellada *et al.*, 2017); además, hubo una disminución en la severidad del autismo (Mazahery *et al.*, 2019b). A su vez, se evidenciaron mejoras clínicas no significativas estadísticamente en: hiperactividad (Bent *et al.*, 2011), síntomas centrales (Voigt *et al.*, 2014). La diferencia de significancia estadística y clínica posiblemente fue debido a la dosis utilizada; ya que aquellos estudios con resultados estadísticamente significativos superaron la suplementación recomendada para niños de 150 mg/día

de DHA (Simopoulos *et al.*, 1999), entregando 722 mg DHA/día (Mazahery *et al.*, 2019a, Mazahery *et al.*, 2019b).

El DHA se relacionan con el neurodesarrollo y la protección neuronal, específicamente pueden influir en la función sináptica, a través, de sus efectos estructurales a nivel de membrana e indirectamente, a través, de la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, resolvinas y neuroprotectinas (Bazan, 2007). Es por esto que las deficiencias de este tipo de ácidos grasos, sobre todo en población con TEA, han mostrado afectar la estructura y función neuronal al reducir el alargamiento de neuritas, reducir el tamaño neuronal en el hipocampo y reducir los niveles basales de acetilcolina. Adicionalmente, las deficiencias de omega 3, han sido relacionadas con el incremento en la densidad del receptor de la serotonina y además, genera una disminución en la densidad del receptor dopaminérgico, disminución de niveles de dopamina y de los terminales presinápticos de esta.

Dentro de los efectos secundarios presentados en los estudios los padres reportaron que cinco de 23 niños, presentaron reacciones alérgicas como erupción cutánea y espinillas faciales (Mazahery *et al.*, 2019b). En otros dos estudios se informaron eventos adversos leves o moderados; por lo que una suplementación adecuada para el rango etario con omega 3 se consideraría segura (Mankad *et al.*, 2015, Bent *et al.*, 2014).

Dieta libre de gluten y de caseína

La intervención nutricional más ocupada para el manejo del espectro autista es la dieta de exclusión libre de gluten y de caseína (Hyman *et al.*, 2016).

Sólo un estudio indicó que a los 12 meses de intervención hubo una mejora significativa en interacción social, inatención e hiperactividad (Whiteley *et al.*, 2010).

Estas mejoras se pueden relacionar con la permeabilidad intestinal de los individuos con TEA, la cual al ser elevada absorbe los péptidos derivados de la metabolización del gluten y caseína, estos llegan al sistema nervioso central y al ser similares estructuralmente a los opioides endógenos, se unen a receptores de opioides distribuidos en la totalidad del sistema nervioso central, lo que

podría agravar el comportamiento mal adaptativo debido al efecto similar a la morfina que tienen estos compuestos (Israngkun *et al.*, 1986, Christison and Ivany, 2006, Horvath *et al.*, 1999, Millward *et al.*, 2008, Reichelt and Knivsberg, 2003). Sin embargo, un sólo estudio no es suficiente para comprobarlo.

En una intervención por 18 meses, no hubo diferencias estadísticamente significativas en relación a comportamiento, tampoco hubo una disminución en la concentración de beta-casomorfina (compuesto encontrado en mayor abundancia en individuos con autismo) (González-Domenech *et al.*, 2020). En un estudio prolongado por 7 meses y medio, no hubo diferencias significativas entre la inclusión y exclusión de gluten y caseína y el grupo placebo (Hyman *et al.*, 2016), lo que coincide con otro estudio, en donde se concluye que podría haber un aumento de síntomas gastrointestinales, pero esta relación con la dieta no fue significativa (Pusponegoro *et al.*, 2015). A su vez, no hubo diferencias en relación a permeabilidad intestinal y la dieta libre de gluten y caseína en una intervención de 6 semanas, al contrario de lo esperado, en esta se vio un aumento de hiperactividad e irritabilidad (Navarro *et al.*, 2015). Asimismo, en un estudio de tres meses de duración, en donde un grupo contó con una exclusión y otro con una dieta saludable, se evidenció que el primero sólo mejoró el lenguaje receptivo, al contrario del otro grupo que mejoró en todos los parámetros (Johnson *et al.*, 2011).

Además de la evidencia observada en los estudios previamente mencionados, una dieta de exclusión libre de gluten y de caseína podría derivar en una ingesta insuficiente de calcio y proteínas; esta población presentó un consumo menor de estos nutrientes, independiente de la dieta que llevaban (Neumeyer *et al.*, 2018); lo que puede incidir en una disminución de la densidad ósea, la cual, ya es inferior a la presentada en una población neurotípica control (Neumeyer *et al.*, 2013). Esto podría deberse principalmente a la eliminación de productos lácteos (Kawicka and Regulska-Ilow, 2013).

En base a la evidencia analizada sobre la selectividad alimentaria que los niños con TEA pueden poseer, una dieta de exclusión no se considera éticamente correcta, ya que conlleva a una mayor restricción; lo que podría conducir a déficits de macro y micronutrientes (Sharp *et al.*, 2018).

CONCLUSIÓN

Se concluye que un manejo nutricional con suplementación de vitamina D genera efectos significativamente beneficiosos en el comportamiento general de niños con TEA. También, se observó mejoras tanto significativas como no significativas en la suplementación con omega 3. Al contrario de una dieta libre de gluten y caseína, la cual, según lo analizado, generó controversias en cuanto a su efecto.

Además, cabe destacar que el rol del nutricionista es primordial, sobre todo en el manejo de la alimentación para evitar posibles déficits y considerar una suplementación de ser necesaria. Para esto es importante considerar una intervención nutricional detallada, la reintegración de alimentos, contribuir manejar la selectividad alimentaria y potenciar la ingesta de alimentos saludables y nutritivos.

Se requieren más ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados, con grupo placebo en dieta sin gluten y caseína, omega 3 y vitamina D. Se enfatiza en que estos deben tener una duración acorde a la intervención, la cual se recomienda que sea mínima de 6 meses, con un número de participantes representativo y elevado para mayor significancia estadística.

Declaración de intereses

Los autores no declaran conflictos de interés.

CORTES, M.; WESTWOOD, V. & ESTAY, P. Influence of the vitamin D, omega 3 supplementation or the use of a gluten and casein free diet in the behavior of boys and girls with autism spectrum disorder. *J. health med. sci.*, 6(4):257-267, 2020.

ABSTRACT: The prevalence rate of autism spectrum disorder has been increasing, however, in Chile there are no nutritional guidelines about the possible treatment of the condition. That is the reason why the aim of this review is to analyze the current evidence regarding the use of a gluten and casein free diet, vitamin D and omega 3 supplementation and its impact in the behavior of children's with spectrum disorder autistic. There is evidence based on significant results regarding the benefits of vitamin D supplementation due to its neuroprotective character and neuromuscular function. At the same time the omega 3 evidence is statistically significant in the diminution of irritability hyperactivity,

lethargy, stereotypical behavior, severity of autism and increase of social consciousness and communication. Regarding the gluten-free and casein-free diet, what was observed is that there is no evidence to support the benefits that this exclusion would provide. The evidence has not been conclusive to declare a specific nutritional management for the treatment of gastrointestinal and behavioral symptoms, beyond supplementation with those micronutrients in deficit.

KEY WORDS: Autism, gluten and casein free diet, vitamin D, omega 3, behavior.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, J. B., AUDHYA, T., GEIS, E., GEHN, E., FIMBRES, V., POLLARD, E. L., MITCHELL, J., INGRAM, J., HELLMERS, R., LAAKE, D., MATTHEWS, J. S., LI, K., NAVIAUX, J. C., NAVIAUX, R. K., ADAMS, R. L., COLEMAN, D. M. & QUIG, D. W. Comprehensive Nutritional and Dietary Intervention for Autism Spectrum Disorder-A Randomized, Controlled 12-Month Trial. *Nutrients*, 10, 2018.
- ADAMS, J. B., HOLLOWAY, C. E., GEORGE, F. & QUIG, D. Analyses of toxic metals and essential minerals in the hair of Arizona children with autism and associated conditions, and their mothers. *Biol Trace Elem Res*, 110, 193-209, 2006.
- AHMAD, A., MORIGUCHI, T., & SALEM, N. Decrease in neuron size in docosahexaenoic acid-deficient brain. *Pediatric neurology*, 26 ,210–218. 2002
- BANDINI, L. G., ANDERSON, S. E., CURTIN, C., CERMAK, S., EVANS, E. W., SCAMPINI, R., MASLIN, M. & MUST, A. Food selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children. *J Pediatr*, 157, 259-64. 2010.
- BAZAN, N. G. Omega-3 fatty acids, pro-inflammatory signaling and neuroprotection. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 10, 136-41, 2007.
- BENT, S., BERTOGLIO, K., ASHWOOD, P., BOSTROM, A. & HENDREN, R. L. A pilot randomized controlled trial of omega-3 fatty acids for autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*, 41, 545-54. 2011.
- BENT, S., HENDREN, R. L., ZANDI, T., LAW, K., CHOI, J. E., WIDJAJA, F., KALB, L., NESTLE, J. & LAW, P. Internet-based, randomized, controlled trial of omega-3 fatty acids for hyperactivity in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 53, 658-66, 2014.
- BERDING, K. & DONOVAN, S. M. 2016. Microbiome and nutrition in autism spectrum disorder: current knowledge and research needs. *Nutr Rev*, 74, 723-736, 2016.
- BERRY, R. C., NOVAK, P., WITHROW, N., SCHMIDT, B., RARBACK, S., FEUCHT, S., CRIADO, K. K. & SHARP, W. G. Nutrition Management of Gastrointestinal Symptoms in Children with Autism Spectrum Disorder: Guideline from an Expert Panel. *J Acad Nutr Diet*, 115, 1919-27, 2015.
- BIVONA, G., GAMBINO, C. M., IACOLINO, G. & CIACCIO,

- M. Vitamin D and the nervous system. *Neurol Res*, 41, 827-835, 2019.
- BOIS, T. M., DENG, C., BELL, W., & HUANG, X. F. Fatty acids differentially affect serotonin receptor and transporter binding in the rat brain. *Neuroscience*, 139, 1397-1403. Doi: 10.1016/j.neuroscience. 02.068. 2006.
- CANNELL, J. J. Vitamin D and autism, what's new? *Rev Endocr Metab Disord*, 18, 183-193. 2017.
- CASTRO K, SLOGO FACCIOLI L, BARONIO D, GOTTFRIED C, SCHWEIGERT PERRY I, RIESGO R. Body composition of patients with autism spectrum disorder through bioelectrical impedance. *Nutr hosp*;34:875-879, 2019.
- CHRISTISON, G. W. & IVANY, K. Elimination diets in autism spectrum disorders: any wheat amidst the chaff? *J Dev Behav Pediatr*, 27, S162-71. 2006.
- Comparison of the effects of perceptual-motor exercises, vitamin d supplementation and the combination of these interventions on decreasing stereotypical behavior in children with autism disorder. 22nd ed. *International journal of developmental disabilities*. Isfahan, irán; p. 1-12, 2018.
- CRIADO, K. K., SHARP, W. G., MCCRACKEN, C. E., DE VINCK-BAROODY, O., DONG, L., AMAN, M. G., MCDUGLE, C. J., MCCRACKEN, J. T., EUGENE ARNOLD, L., WEITZMAN, C., LEVENTHAL, J. M., VITIELLO, B. & SCAHILL, L. Overweight and obese status in children with autism spectrum disorder and disruptive behavior. *Autism*, 22, 450-459. 2018.
- CUI, X., PELEKANOS, M., LIU, P. Y., BURNE, T. H., MCGRATH, J. J. & EYLES, D. W. The vitamin D receptor in dopamine neurons; its presence in human substantia nigra and its ontogenesis in rat midbrain. *Neuroscience*, 236, 77-87, 2013.
- CUI, X., PERTILE, R., LIU, P. & EYLES, D. W. Vitamin D regulates tyrosine hydroxylase expression: N-cadherin a possible mediator. *Neuroscience*, 304, 90-100.2015.
- DE, D., REHABILITACIÓN, D. Y., ENFERMEDADES., D. D. P. Y. C. D., PÚBLICA., S. D. S. & CHILE, M. D. S. D. Guía de Práctica Clínica. . Detección y Diagnóstico Oportuno de los Trastornos del Espectro Autista (TEA). . MINSAL. 2011.
- DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS (DSM-V) [INTERNET]. 5th ed. American psychiatric association; 2013 [cited 3 may 2020].
- EMOND, A., EMMETT, P., STEER, C. & GOLDING, J. Feeding symptoms, dietary patterns, and growth in young children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 126, e337-42. 2010.
- EYLES, D. W., BURNE, T. H. & MCGRATH, J. J. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol*, 34, 47-64. 2013.
- GONZÁLEZ-DOMENECH, P. J., DÍAZ ATIENZA, F., GARCÍA PABLOS, C., FERNÁNDEZ SOTO, M. L., MARTÍNEZ-ORTEGA, J. M. & GUTIÉRREZ-ROJAS, L. Influence of a Combined Gluten-Free and Casein-Free Diet on Behavior Disorders in Children and Adolescents Diagnosed with Autism Spectrum Disorder: A 12-Month Follow-Up Clinical Trial. *J Autism Dev Disord*, 50, 935-948. 2020.
- GRANT, W. B., WIMALAWANSA, S. J., HOLICK, M. F., CANNELL, J. J., PLUDOWSKI, P., LAPPE, J. M., PITTAWAY, M. & MAY, P. Emphasizing the health benefits of vitamin D for those with neurodevelopmental disorders and intellectual disabilities. *Nutrients*, 7, 1538-64. 2015.
- GRUNG, B., SANDVIK, A. M., HJELLE, K., DAHL, L., FRØYLAND, L., NYGÅRD, I. & HANSEN, A. L. Linking vitamin D status, executive functioning and self-perceived mental health in adolescents through multivariate analysis: A randomized double-blind placebo control trial. *Scand J Psychol*, 58, 123-130. 2017.
- HADI MORADI, MEHDI SOHRABI, HAMIDREZA TAHERI, EZZAT KHODASHENAS & MOVAHEDI, A. A. Comparison of the effects of perceptual-motor exercises, vitamin D supplementation and the combination of these interventions on decreasing stereotypical behavior in children with autism disorder. *International Journal of Developmental Disabilities*. 2018.
- HERBERT, M. R. & BUCKLEY, J. A. Autism and dietary therapy: case report and review of the literature. *J Child Neurol*, 28, 975-82. 2013.
- HORVATH, K., PAPADIMITRIOU, J. C., RABSZTYN, A., DRACHENBERG, C. & TILDON, J. T. Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. *J Pediatr*, 135, 559-63. 1999
- HOWLIN, P., MAGIATI, I. & CHARMAN, T. Systematic review of early intensive behavioral interventions for children with autism. *Am J Intellect Dev Disabil*, 114, 23-41.2009.
- HYMAN, S. L., STEWART, P. A., FOLEY, J., CAIN, U., PECK, R., MORRIS, D. D., WANG, H. & SMITH, T. The Gluten-Free/Casein-Free Diet: A Double-Blind Challenge Trial in Children with Autism. *J Autism Dev Disord*, 46, 205-220.2016.
- ISRANGKUN, P. P., NEWMAN, H. A., PATEL, S. T., DURUIBE, V. A. & ABOU-ISSA, H. Potential biochemical markers for infantile autism. *Neurochem Pathol*, 5, 51-70.1986.
- JIA, F., SHAN, L., WANG, B., LI, H., FENG, J., XU, Z. & SAAD, K. Fluctuations in clinical symptoms with changes in serum 25(OH) vitamin D levels in autistic children: Three cases report. *Nutr Neurosci*, 22, 863-866.2019.
- JIA, F., WANG, B., SHAN, L., XU, Z., STAAL, W. G. & DU, L. Core symptoms of autism improved after vitamin D supplementation. *Pediatrics*, 135, e196-8, 2015.
- JOHNSON, C. R., HANDEN, B. L. & ZIMMER, M. Effects of Gluten Free / Casein Free Diet in Young Children with Autism: A Pilot Study. 23, 213-225, 2011.
- KANNER L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child*. 1943; 2(3):217-250.
- KAWICKA, A. & REGULSKA-ILOW, B. 2013. How nutritional status, diet and dietary supplements can affect autism. A review. *Rocz Panstw Zakl Hig*, 64, 1-12, 2013.
- KERLEY, C. P., POWER, C., GALLAGHER, L. & COGHLAN, D. 2017. Lack of effect of vitamin D. *Arch Dis Child*, 102, 1030-1036, 2017.
- LANTERI, P., LOMBARDI, G., COLOMBINI, A. & BANFI, G. Vitamin D in exercise: physiologic and analytical

- concerns. *Clin Chim Acta*, 415, 45-53, 2013.
- LATIF, A., HEINZ, P. & COOK, R. Iron deficiency in autism and Asperger syndrome. *Autism*, 6, 103-14, 2002.
- MANKAD, D., DUPUIS, A., SMILE, S., ROBERTS, W., BRIAN, J., LUI, T., GENORE, L., ZAGHLOUL, D., IABONI, A., MARCON, P. M. & ANAGNOSTOU, E. A randomized, placebo controlled trial of omega-3 fatty acids in the treatment of young children with autism. *Mol Autism*, 6, 18, 2015.
- MAZAHERY, H., CAMARGO, C. A., CONLON, C., BECK, K. L., KRUGER, M. C. & VON HURST, P. R. Vitamin D and Autism Spectrum Disorder: A Literature Review. *Nutrients*, 8, 236, 2016
- MAZAHERY, H., CONLON, C. A., BECK, K. L., MUGRIDGE, O., KRUGER, M. C., STONEHOUSE, W., CAMARGO, C. A., MEYER, B. J., JONES, B. & VON HURST, P. R. A randomised controlled trial of vitamin D and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in the treatment of irritability and hyperactivity among children with autism spectrum disorder. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 187, 9-16, 2019a.
- MAZAHERY, H., CONLON, C. A., BECK, K. L., MUGRIDGE, O., KRUGER, M. C., STONEHOUSE, W., CAMARGO, C. A., MEYER, B. J., TSANG, B., JONES, B. & VON HURST, P. R. A Randomised-Controlled Trial of Vitamin D and Omega-3 Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids in the Treatment of Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder in Children. *J Autism Dev Disord*, 49, 1778-1794, 2019b.
- MAZAHERY, H., STONEHOUSE, W., DELSHAD, M., KRUGER, M. C., CONLON, C. A., BECK, K. L. & VON HURST, P. R. 2017. Relationship between Long Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Autism Spectrum Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control and Randomised Controlled Trials. *Nutrients*, 9, 2017.
- MEHRAZAD-SABER, Z., KHEIROURI, S. & NOORAZAR, S. G. Effects of L-Carnosine Supplementation on Sleep Disorders and Disease Severity in Autistic Children: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 123, 72-77, 2018.
- MILLWARD, C., FERRITER, M., CALVER, S. & CONNELL-JONES, G. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003498, 2008.
- MOUSAVINEJAD, E., GHAFFARI, M. A., RIAHI, F., HAJMOHAMMADI, M., TIZNOBEYK, Z. & MOUSAVINEJAD, M. Coenzyme Q. *Psychiatry Res*, 265, 62-69, 2018.
- MÁČOVÁ, L., BIČÍKOVÁ, M., OSTATNÍKOVÁ, D., HILL, M. & STÁRKA, L. Vitamin D, neurosteroids and autism. *Physiol Res*, 66, S333-S340, 2017.
- NAVARRO, F., PEARSON, D. A., FATHEREE, N., MANSOUR, R., HASHMI, S. S. & RHOADS, J. M. Are 'leaky gut' and behavior associated with gluten and dairy containing diet in children with autism spectrum disorders? *Nutr Neurosci*, 18, 177-85, 2015
- NEUMEYER, A. M., CANO SOKOLOFF, N., MCDONNELL, E. I., MACKLIN, E. A., MCDUGLE, C. J., HOLMES, T. M., HUBBARD, J. L. & MISRA, M. Nutrition and Bone Density in Boys with Autism Spectrum Disorder. *J Acad Nutr Diet*, 118, 865-877, 2018.
- NEUMEYER, A. M., GATES, A., FERRONE, C., LEE, H. & MISRA, M. 2013. Bone density in peripubertal boys with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*, 43, 1623-9, 2013.
- NIKOLOV, R. N., BEARSS, K. E., LETTINGA, J., ERICKSON, C., RODOWSKI, M., AMAN, M. G., MCCracken, J. T., MCDUGLE, C. J., TIERNEY, E., VITIELLO, B., ARNOLD, L. E., SHAH, B., POSEY, D. J., RITZ, L. & SCAHILL, L. Gastrointestinal symptoms in a sample of children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*, 39, 405-13, 2009.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Trastornos del espectro autista. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/autism-spectrum-disorders/es/>. 2017.
- OZKAYA TB. Transition from pervasive developmental disorders to autism spectrum disorder: proposed changes for the upcoming dsm-5. *Curr approach psychiat*;5(2):127-39. 2013.
- PAN, P., JIN, D. H., CHATTERJEE-CHAKRABORTY, M., HALIEVSKI, K., LAWSON, D., REMEDIOS, D., SMETKA, C., PINTO, V., PARRA, E. & FLEMING, A. S. The effects of vitamin D during pregnancy and lactation on offspring physiology and behavior in sprague-dawley rats. *Dev Psychobiol*, 56, 12-22, 2014.
- PARELLADA, M., LLORENTE, C., CALVO, R., GUTIERREZ, S., LÁZARO, L., GRAELL, M., GUIASOLA, M., DORADO, M. L., BOADA, L., ROMO, J., DULIN, E., SANZ, I., ARANGO, C. & MORENO, C. Randomized trial of omega-3 for autism spectrum disorders: Effect on cell membrane composition and behavior. *Eur Neuropsychopharmacol*, 27, 1319-1330, 2017.
- PAVÁL, D. A Dopamine Hypothesis of Autism Spectrum Disorder. *Dev Neurosci*, 39, 355-360, 2017.
- PERTILE, R. A., CUI, X. & EYLES, D. W. Vitamin D signaling and the differentiation of developing dopamine systems. *Neuroscience*, 333, 193-203, 2016.
- PUSPONEGORO, H. D., ISMAEL, S., FIRMANSYAH, A., SASTROASMORO, S. & VANDENPLAS, Y. Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder. *Acta Paediatr*, 104, e500-5, 2015.
- RANDALL, M., EGBERTS, K. J., SAMTANI, A., SCHOLTEN, R. J., HOOFT, L., LIVINGSTONE, N., STERLING-LEVIS, K., WOOLFENDEN, S. & WILLIAMS, K. Diagnostic tests for autism spectrum disorder (ASD) in preschool children. *Cochrane Database Syst Rev*, 7, CD009044, 2018.
- REICHEL, K. L. & KNIVSBERG, A. M. Can the pathophysiology of autism be explained by the nature of the discovered urine peptides? *Nutr Neurosci*, 6, 19-28, 2003.
- ROJAS V, RIVERA A, NILO N. Actualización en diagnóstico e intervención temprana del Trastorno del Espectro Autista. *Revista Chilena de Pediatría*;90(5). 2019.
- SAAD, K., ABDEL-RAHMAN, A. A., ELSEROGY, Y. M., AL-ATRAM, A. A., CANNELL, J. J., BJØRKLUND, G., ABDEL-REHEIM, M. K., OTHMAN, H. A., EL-HOUFEY,

- A. A., ABD EL-AZIZ, N. H., ABD EL-BASEER, K. A., AHMED, A. E. & ALI, A. M. Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children. *Nutr Neurosci*, 19, 346-351, 2016.
- SAAD, K., ABDEL-RAHMAN, A. A., ELSEROGY, Y. M., AL-ATRAM, A. A., EL-HOUFEY, A. A., OTHMAN, H. A., BJØRKLUND, G., JIA, F., URBINA, M. A., ABO-ELELA, M. G. M., AHMAD, F. A., ABD EL-BASEER, K. A., AHMED, A. E. & ABDEL-SALAM, A. M. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation in children with autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry*, 59, 20-29, 2018.
- SCOTT-VAN ZEELAND, A. A., DAPRETTO, M., GHAREMANI, D. G., POLDRACK, R. A. & BOOKHEIMER, S. Y. Reward processing in autism. *Autism Res*, 3, 53-67, 2010.
- SERVICIO NACIONAL DE DISCAPACIDAD. Ministerio de Desarrollo Social y Familia. Revisado el 12 de mayo de 2020. Disponible en <https://www.senadis.gob.cl/region/metropolitana/d/portadas/6468/academicos-lideraran-estudio-que-contabilizara-la-poblacion-con-autismo-en-el-pais>.
- SHARP, W. G., BERRY, R. C., MCCRACKEN, C., NUHU, N., MARVEL, E., SAULNIER, C. A., KLIN, A., JONES, W. & JAQUESS, D. L. Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis and comprehensive review of the literature. *J Autism Dev Disord*, 43, 2159-73, 2013.
- SHARP, W. G., POSTORINO, V., MCCRACKEN, C. E., BERRY, R. C., CRIADO, K. K., BURRELL, T. L. & SCAHILL, L. Dietary Intake, Nutrient Status, and Growth Parameters in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Food Selectivity: An Electronic Medical Record Review. *J Acad Nutr Diet*, 118, 1943-1950, 2018.
- SIMOPOULOS, A. P., LEAF, A. & SALEM, N. Essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *Ann Nutr Metab*, 43, 127-30, 1999.
- SUN, C., ZOU, M., ZHAO, D., XIA, W. & WU, L. Efficacy of Folic Acid Supplementation in Autistic Children Participating in Structured Teaching: An Open-Label Trial. *Nutrients*, 8, 2016.
- The relationship between Vitamin D, autistic spectrum disorders, and cognitive development: do glial cell line-derived neurotrophic factor and nerve growth factor play a role in this relationship?. *International Journal of Developmental Disabilities*. Erzurum, Turquía;p. 1-9.2014.
- TODD, J. J., POURSHAHIDI, L. K., MCSORLEY, E. M., MADIGAN, S. M. & MAGEE, P. J. Vitamin D: recent advances and implications for athletes. *Sports Med*, 45, 213-29, 2015.
- VOIGT, R. G., MELLON, M. W., KATUSIC, S. K., WEAVER, A. L., MATERN, D., MELLON, B., JENSEN, C. L. & BARBARESI, W. J. Dietary docosahexaenoic acid supplementation in children with autism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 58, 715-22, 2014.
- WANG, T., SHAN, L., DU, L., FENG, J., XU, Z., STAAL, W. G. & JIA, F. Serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 25, 341-50, 2016.
- WHITELEY, P., HARACOPOS, D., KNIVSBERG, A. M., REICHELT, K. L., PARLAR, S., JACOBSEN, J., SEIM, A., PEDERSEN, L., SCHONDEL, M. & SHATTOCK, P. The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutr Neurosci*, 13, 87-100, 2010.
- XUE MING, BRIMACOMBE, M., CHAABAN, J., ZIMMERMAN-BIER, B. & WAGNER, G. C. Autism spectrum disorders: concurrent clinical disorders. *J Child Neurol*, 23, 6-13, 2008.
- YUI, K., KAWASAKI, Y., YAMADA, H. & OGAWA, S. Oxidative Stress and Nitric Oxide in Autism Spectrum Disorder and Other Neuropsychiatric Disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 15, 587-96, 2016.
- ZIMMER, M. H., HART, L. C., MANNING-COURTNEY, P., MURRAY, D. S., BING, N. M. & SUMMER, S. Food variety as a predictor of nutritional status among children with autism. *J Autism Dev Disord*, 42, 549-56, 2012.
- mechanics. *Acad Radiol*.2017; 24:1428–1435.

Dirección para correspondencia:

Pamela Estay

Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso
Valparaíso
CHILE

Recibido: 24-05-2020

Aceptado: 10-08-2020