

Tratamiento del autismo mediante medicina ortomolecular

Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS) IT02/2009
Área de Investigación y Estudios Sanitarios



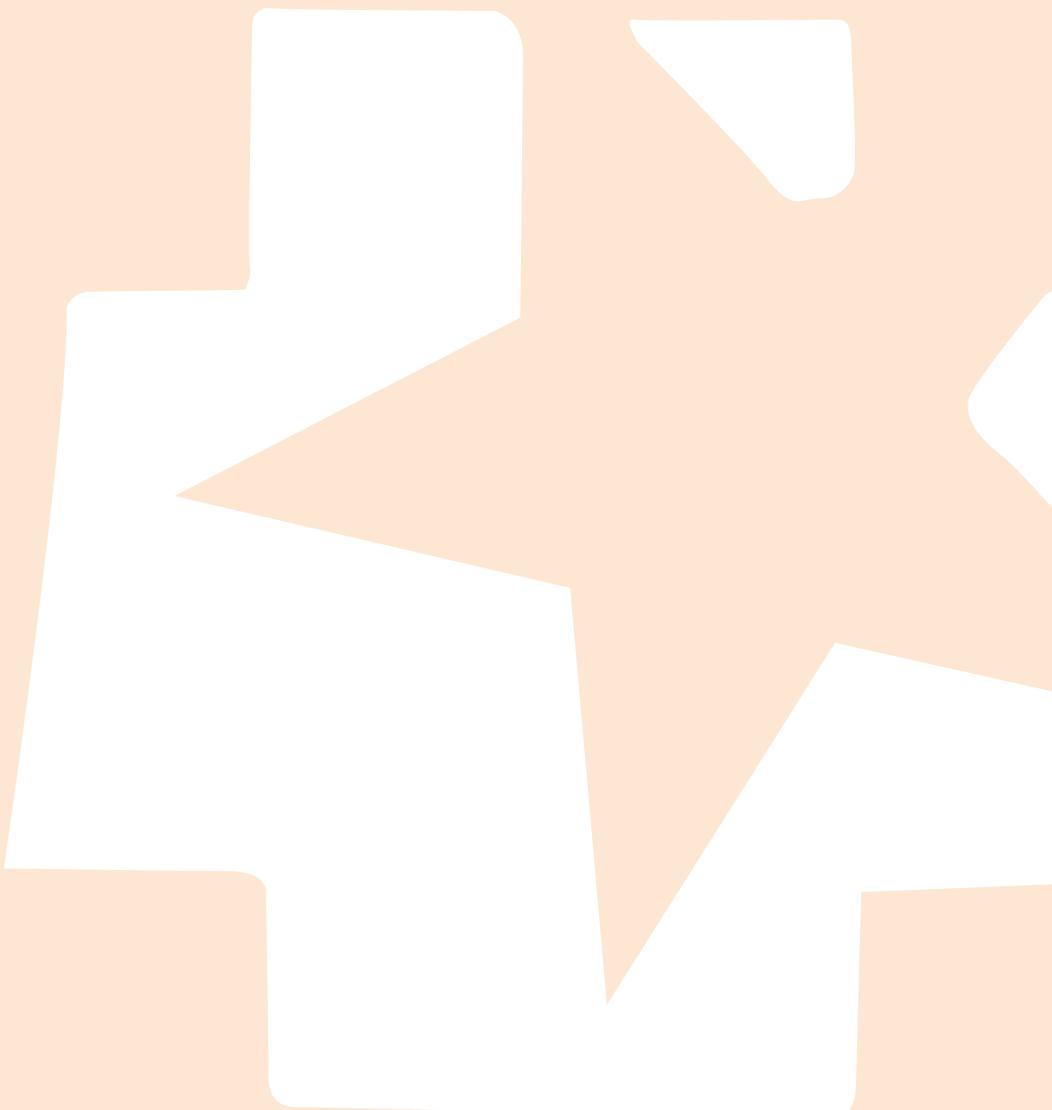
Agencia Laín Entralgo
para la Formación, Investigación y Estudios Sanitarios



Comunidad de Madrid

Tratamiento del autismo mediante medicina ortomolecular

Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS) IT02/2009
Área de Investigación y Estudios Sanitarios



Agencia Laín Entralgo
para la Formación, Investigación y Estudios Sanitarios

Comunidad de Madrid

Dirección Técnica

Juan Antonio Blasco Amaro. Unidad de Evaluación Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo.

Autores

Mercedes Reza.

Informe elaborado en la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS) de la Agencia Laín Entralgo.

Disponible en: www.madrid.org/lainentralgo

Para citar

Reza M. Tratamiento del autismo mediante medicina ortomolecular. Madrid. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS), Agencia Laín Entralgo. Diciembre 2009. IT02/2009.

Información adicional: uets.ale@salud.madrid.org

Depósito Legal: M-6451-2010

ISBN: 978-84-451-3285-2

© Copyright Agencia Laín Entralgo, 2009

Diseño, maquetación e impresión: www.cege.es

Conflicto de interés	4
Resumen	5
Summary	6
Descripción del problema de salud	7
Trastornos de espectro autista	7
Tratamiento del trastorno autista	12
Objetivo	14
Metodología	15
Búsqueda bibliográfica	15
Selección de artículos	16
Evaluación de la calidad de los artículos	17
Extracción de datos	17
Síntesis de la evidencia	17
Análisis de la evidencia sobre eficacia y seguridad	18
Estudios sobre secretina	18
Estudios sobre Vitaminas-magnesio	20
Estudios sobre suplemento con multivitaminas y minerales	22
Estudios sobre suplemento con hierro	22
Estudios sobre ácido ascórbico	22
Estudios sobre dimetilglicina	23
Estudios sobre inositol	23
Estudios sobre tetrahidrobiopterina	23
Estudios sobre L-carnosina	24
Estudios sobre tiamina	24
Estudios sobre ácido fólico	25
Estudios sobre ácido eicosapentanoico	26
Estudios sobre oxitocina	26
Estudios sobre melatonina	27
Discusión.....	29
Conclusiones y recomendaciones	33
Anexo I. Resumen del protocolo DAN.....	34
Anexo II. Tablas de evidencia científica.....	37
Bibliografía	52

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Resumen

Título: Tratamiento del autismo mediante medicina ortomolecular

Autores: Mercedes Reza

Agencia: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid (UETS)

Persona de contacto: Juan Antonio Blasco. juan.blascoa@salud.madrid.org

Fecha: diciembre 2009

Idioma: Español

Tipo de publicación: Revisión sistemática

Páginas: 55

Referencias: 51

Tipo de tecnología: Suplementos nutricionales

Palabras clave: Trastorno de espectro autista, suplementos dietéticos, medicina ortomolecular, revisión.

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de las terapias ortomoleculares en el tratamiento del autismo.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica. Se buscaron informes de evaluación, revisiones sistemáticas y estudios primarios en diferentes bases de datos bibliográficas electrónicas (DARE, HTA, Cochrane Database, Medline, Embase, Pascal Biomed y Cinahl).

Se incluyeron revisiones sistemáticas y estudios primarios realizados sobre pacientes con trastorno del espectro autista en los que se evaluara la eficacia y/o seguridad del tratamiento con algún suplemento nutricional. Se extrajeron los datos relevantes de los estudios incluidos en la revisión, recogiéndose en unas tablas de evidencia científica. Se evaluó la calidad de los estudios incluidos mediante checklists. Se sintetizó la evidencia encontrada sobre la eficacia y seguridad de cada uno de los suplementos evaluados.

Resultados: Se incluyeron 2 revisiones sistemáticas y 17 estudios primarios. Concretamente se han incluido estudios en los que se evalúa el tratamiento con secretina, vitamina B y minerales, hierro, ácido ascórbico, dimetilglicina, inositol, tetrahidrobioptерина, L-carnosina, tiamina, ácido fólico, ácido omega 3, oxitocina y melatonina. En algunos estudios los resultados obtenidos no son mejores que placebo y por otro lado la calidad de todos los estudios es baja.

Conclusiones: Los estudios incluidos tienen importantes carencias metodológicas que limitan la validez de los resultados. No se demuestra la eficacia y seguridad de los suplementos evaluados en este informe. Se requieren ECA, doble ciego, realizados con rigor científico para poder evaluar este tipo de tratamientos.

Recomendaciones: No se recomienda la utilización de ninguno de estos suplementos nutricionales en el tratamiento del trastorno de espectro autista.

Summary

Title: Autism treatment with orthomolecular therapy

Autors: Mercedes Reza

Agency: Health Technology Assessment Unit (UETS)

Contact: Juan Antonio Blasco. juan.blascoa@salud.madrid.org

Date: December 2009

Language: Spanish

Publication type: Systematic review

Pages: 55

References: 51

Technology: Dietary supplements

Mesh terms: Autistic disorder, Dietary supplements, Orthomolecular therapy, review.

Objetives: To assess the efficacy and safety of orthomolecular therapies in autism treatment.

Methodology: A scientific literature systematic review was performed. Health technology assessment reports, systematic reviews and primary studies were searched within different electronic bibliographic databases (DARE, HTA, Cochrane Database, Medline, Embase, Pascal Biomed and Cinahl).

Systematic reviews and primary studies assessing efficacy and/or safety of any nutritional supplement in patients with autistic spectrum disorder were included. Relevant data from the studies included in the review were collected in scientific evidence tables. The quality of the included studies was assessed using checklists. The evidence about efficacy and safety of the nutritional supplements was synthesized.

Results: 2 systematic reviews and 17 primary studies were included. These studies assessed the treatment with secretin, vitamin B and minerals, iron, ascorbic acid, dimethylglycine, inositol, tetrahydrobiopterine, L-carnosine, tiamine, folic acid, omega 3 acid, oxytocin y melatonin. Some studies showed worst results for the nutritional supplement, another studies showed better results for the nutritional supplements but without statistically significant differences and in general the quality of the studies was low.

Conclusions: Included studies have important methodologic deficiencies that limit the results validity. Efficacy and safety of the assessed nutritional supplements are not proved. Rigourous doble blinded randomized clinical trials are required in order to assess this kind of therapies.

Recomendations: The use of nutritional supplements assessed in this report is not recommended for the treatment of autistic spectrum disorders.

Descripción del problema de salud

Trastornos de espectro autista

Los trastornos de espectro autista (TEA) son un grupo heterogéneo de patologías de severidad variada y que tienen en común deficiencias en la comunicación, la interacción social y el comportamiento. El término trastorno del espectro autista, se desarrolló recientemente, debido a que se han identificado niños con anomalías en la comunicación, la conducta o la interacción social similares a las del autismo, pero que no cumplen con todos los criterios para ese diagnóstico.

La definición de autismo por la OMS recoge las siguientes áreas en las que existe un deterioro en su desarrollo¹:

1. **Necesidad de relación social:** Desarrollo social y relaciones sociales anormales. Deterioro en su entendimiento del comportamiento social. Los niños autistas piensan e interpretan el lenguaje de forma literal sin comprender su contexto social. Las opiniones de otras personas tienen poca o ninguna influencia en su comportamiento y el niño autista dice y hace exactamente lo que quiere.
2. **Comunicación:** Fallo en el desarrollo de una comunicación normal. Deterioro en su capacidad de entender y utilizar comunicación verbal y no verbal. Los niños y jóvenes con autismo tienen dificultad en el entendimiento de la comunicación y el lenguaje de otros y también en el desarrollo de una comunicación efectiva. Muchos tienen retraso en el aprendizaje del habla y otros no desarrollan un discurso. Muchos niños que sí elaboran discurso tienen dificultades para utilizarlo para lograr una comunicación efectiva. Necesitan que se les enseñe el objetivo de la comunicación, el significado de comunicarse y cómo comunicarse.
3. **Imaginación:** Interés por actividades restringidas, repetitivas y obsesivas, en vez de flexibles e imaginativas. Se observan patrones de conducta estereotipados en la actividad motora repetitiva, la participación en conductas ritualistas y en un énfasis exagerado en partes de objetos.

La prevalencia estimada del autismo según los estudios varía entre 0,7 y 40 niños/10.000. Los signos y problemas asociados a este trastorno se presentan en la niñez. Los niños se ven afectados con una frecuencia 4 veces mayor que las niñas².

Existe consenso en que la etiología es multifactorial y se piensa que hay un fuerte componente genético, quizás favorecido por factores ambientales.

Este grupo de TEA incluye el autismo clásico, el Síndrome Desintegrativo de la Niñez, el síndrome de Asperger, el síndrome de Rett, y el trastorno generalizado del desarrollo no especificado de otra manera.

Autismo

El Trastorno Autista, a veces también llamado autismo infantil, o autismo infantil precoz, es cuatro veces más común en niños que en niñas. Los niños con Trastorno Autista tienen problemas de comunicación, socialización y comportamiento, que están en el margen de moderado a severo. Muchos niños con autismo también padecen retraso mental.

El criterio del *Diagnostic and statistical Manual of Mental disorders-IV* (DSM-IV) para diagnosticar el Trastorno Autista se define a continuación³:

- A. Un total de seis (o más) comportamientos del grupo (1), (2) y (3), con al menos dos del grupo (1), uno de (2), y uno de (3):
 1. Dificultades cualitativas en la interacción social, que se manifiestan como al menos dos de los siguientes comportamientos:
 - a. Dificultad acusada en el uso de múltiples comportamientos no verbales, tales como contacto ocular, expresión facial, posturas del cuerpo, y gestos para regular la acción social.
 - b. Incapacidad para establecer relaciones con iguales, adecuadas a su nivel de desarrollo.
 - c. Ausencia de la búsqueda espontánea para compartir placer, intereses, o logros, con otras personas (pe: no mostrar, traer, o señalar objetos de interés).
 - d. Ausencia de reciprocidad social o emocional.
 2. Dificultades cualitativas en la comunicación, que se manifiestan con alguno de los siguientes comportamientos:
 - a. Retrasos o ausencia de lenguaje oral (cuando no se intenta compensar esta falta por modos alternativos de comunicación, tales como gestos o mímica).
 - b. En individuos con lenguaje adecuado, problemas notorios en la capacidad para iniciar o mantener una conversación con otros.
 - c. Uso estereotipado y repetitivo del lenguaje, o lenguaje idiosincrásico.
 3. Patrones de comportamiento, intereses y actividades restringidos, repetitivos y estereotipados, que se manifiestan de al menos una de las siguientes maneras:
 - a. Preocupación absorbente, repetitiva y estereotipada, restringida a uno o más temas de interés, que es anormal en su intensidad o en su enfoque.
 - b. Adherencia aparentemente inflexible a rutinas o rituales específicos y no funcionales.
 - c. Manerismos motores estereotipados y repetitivos (ej: retorcimiento o aleteo de dedos y/o manos, o movimientos complejos con el cuerpo).
 - d. Preocupación persistente con partes de objetos.
- B. Retrasos, o funcionamiento anormal en al menos una de las siguientes áreas, con aparición anterior a los 3 años de edad: interacción social, uso del lenguaje en la comunicación social, o juego simbólico o imaginativo.
- C. El problema no se define mejor por un Trastorno de Rett o por un Trastorno Desintegrativo de la Niñez.

Síndrome de Asperger

El Trastorno de Asperger, también conocido como Síndrome de Asperger, o simplemente “Asperger”, es un trastorno del desarrollo caracterizado por una ausencia de habilidades sociales; dificultad con las relaciones sociales, baja coordinación y baja concentración, y un rango de intereses restringido, pero con inteligencia normal y habilidades de lenguaje normales en las áreas de vocabulario y gramática. El Trastorno de Asperger suele tener una edad de aparición posterior a la del Trastorno Autista, o, al menos, se detecta más tarde. Un individuo con Trastorno de Asperger no muestra un retraso significativo en el desarrollo del lenguaje; sin embargo, puede tener dificultades para entender las sutilezas utilizadas en una conversación, tales como la ironía o el humor. Además, mientras que muchos individuos con autismo presentan retraso mental, una persona con Asperger posee un nivel de inteligencia normal, o superior a la normal. A veces se refiere incorrectamente al Asperger como “Autismo de Alto Funcionamiento”.

A continuación se presenta el criterio de diagnóstico del Asperger, según el DSM-IV³:

- A. Dificultades cualitativas de interacción social, que se manifiestan como al menos dos de los siguientes:
 - 1. Dificultades acusadas en el uso de múltiples comportamientos no verbales, tales como contacto ocular, expresión facial, posturas del cuerpo, y gestos para regular la acción social.
 - 2. Incapacidad para establecer relaciones con iguales, adecuadas a su nivel de desarrollo.
 - 3. Ausencia de la búsqueda espontánea para compartir placer, intereses, o logros, con otras personas (Ej. no mostrar, traer, o señalar objetos de interés).
 - 4. Ausencia de reciprocidad social o emocional.
- B. Patrones de comportamiento, intereses y actividades restringidos, repetitivos y estereotipados, que se manifiestan de al menos una de las siguientes maneras:
 - 1. Preocupación absorbente, repetitiva y estereotipada, restringida a uno o más temas de interés, que es anormal en su intensidad o en su enfoque.
 - 2. Adherencia aparentemente inflexible a rutinas o rituales específicos y no funcionales.
 - 3. Manerismos motores estereotipados y repetitivos (ej: retorcimiento o aleteo de dedos y/o manos, o movimientos complejos con el cuerpo).
 - 4. Preocupación persistente con partes de objetos.
- C. El trastorno causa una discapacidad clínicamente significativa en el área social, ocupacional y en otras áreas importantes del desarrollo.
- D. No existe un retraso clínicamente significativo en el lenguaje (pe: palabras sueltas a la edad de 2 años, frases comunicativas a los 3 años).
- E. No existe un retraso clínicamente significativo para su edad cronológica, en el desarrollo cognitivo, de habilidades de auto-ayuda y comportamiento adaptativo (salvo en la interacción social), o de curiosidad por el entorno.
- F. No se cumplen los criterios de otro Trastorno Generalizado del Desarrollo, o de Esquizofrenia.

Diferencias entre Autismo y Síndrome de Asperger

Autismo	Síndrome de Asperger
C.I. generalmente por debajo de lo normal	C.I. generalmente por encima de lo normal
Diagnóstico general antes de los 3 años	Diagnóstico general después de los 3 años
Retraso en la aparición del lenguaje	Aparición del lenguaje en tiempo normal
Alrededor del 25% son no-verbales	Todos son verbales
Gramática y vocabulario limitados	Gramática y vocabulario por encima del promedio
Desinterés general en las relaciones sociales	Interés general en las relaciones sociales
1/3 presenta convulsiones (principalmente adolescentes)	Incidencia de convulsiones igual que en la población general
Ningún interés obsesivo de “alto nivel”	Intereses obsesivos de “alto nivel”
Padres detectan problemas alrededor de los 18 meses de edad	Padres detectan problemas alrededor de los 2,5 años de edad
El diagnóstico se hace a una edad media de 5,5 años	El diagnóstico se hace a una edad media de 11,3 años
Las quejas de los padres son los retardos del lenguaje	Las quejas de los padres son problemas de lenguaje, o en socialización o conducta

Síndrome de Rett

El Trastorno de Rett, también llamado Síndrome de Rett, se diagnostica principalmente en niñas. En las niñas con síndrome de Rett, el desarrollo transcurre de manera aparentemente normal hasta los 6-18 meses, punto en el cual los padres empiezan a notar un cambio en el comportamiento de sus hijas, y alguna regresión o pérdida de habilidades, especialmente en las habilidades motoras gruesas, tales como caminar y moverse. A esto le sigue una pérdida notoria en habilidades tales como el lenguaje, razonamiento, y uso de las manos. La repetición de algunos movimientos o gestos sin sentido son una pista importante para diagnosticar el Trastorno de Rett; estos gestos son, típicamente, un movimiento constante de “lavado de manos” o de “exprimir con las manos”⁴.

Criterios de diagnóstico para el síndrome de Rett:

A. Todas y cada una de las siguientes circunstancias:

1. Desarrollo natal y perinatal aparentemente normales.
2. Desarrollo psicomotor aparentemente normal durante los primeros 5 meses de vida.
3. Circunferencia craneal normal al nacer.

B. Aparición de todos los síntomas que se describen a continuación, después de un período normal de desarrollo.

1. Disminución en el ritmo de crecimiento de la cabeza entre las edades de 5 a 48 meses de edad.
2. Pérdida de habilidades manuales positivas, previamente adquiridas, entre los 5 y 30 meses de edad, con el desarrollo subsecuente de movimientos estereotipados de las manos (pe: de exprimirse o de lavarse las manos).

3. Pérdida de involucración social al principio de la evolución (aunque, a menudo, la interacción social se desarrolla posteriormente).
4. Apariencia descoordinada al andar o en sus movimientos corporales.
5. Lenguaje expresivo y receptivo severamente dañado, con un severo retraso en el desarrollo psicomotor.

Trastorno Desintegrativo de la Niñez

El Trastorno Desintegrativo de la Niñez, que es un trastorno extremadamente infrecuente, es una clara regresión en múltiples áreas de funcionamiento (tales como la habilidad para moverse, el control de esfínteres anal y urinario, y habilidades sociales y de lenguaje) tras un período de al menos 2 años de desarrollo aparentemente normal. Por definición, el trastorno desintegrativo de la niñez sólo puede diagnosticarse si la aparición de los síntomas viene precedida de un período de desarrollo normal de al menos 2 años, y la regresión aparece antes de los 10 años.

A continuación se presenta el criterio diagnóstico del DSM-IV³:

- A. Desarrollo aparentemente normal durante los primeros 2 años de vida, que se manifiesta por la presencia de comunicación verbal y no verbal con iguales, relaciones sociales, juego y comportamiento adaptativo.
- B. Pérdida clínicamente significativa de habilidades previamente adquiridas (antes de los 10 años de edad) en al menos 2 de las siguientes áreas:
 1. Lenguaje expresivo y receptivo.
 2. Habilidades sociales o comportamiento adaptativo.
 3. Control de esfínteres (anal o urinario).
 4. Juego.
 5. Habilidades motoras.
- C. Anormalidades de funcionamiento en al menos 2 de las siguientes áreas:
 1. Problemas cualitativos en la interacción social (ej.: problemas con comportamientos no verbales, incapacidad para desarrollar relaciones con iguales, falta de reciprocidad emocional).
 2. Incapacidad cualitativa en la comunicación (ej.: retraso o ausencia de lenguaje hablado, incapacidad para iniciar o mantener una conversación, uso repetitivo y estereotipado del lenguaje, ausencia de juego de pretensión).
 3. Patrones de comportamiento, intereses y actividades estereotipadas, repetitivas y restringidas.
- D. El trastorno no se puede explicar mejor por otro Trastorno Generalizado del Desarrollo específico, o por Esquizofrenia.

Trastorno generalizado del desarrollo no especificado

Los niños con trastorno generalizado del desarrollo no especificado son aquellos que: (a) no reúnen el criterio de los síntomas que los médicos utilizan para diagnosticar cualquiera de los 4 trastornos descritos anteriormente, y/o (b) no tienen el grado de dificultad descrito en cualquiera de los 4 trastornos específicos.

Según el DSM-IV, ésta categoría sólo debería utilizarse “cuando existe una dificultad severa y generalizada en el desarrollo de habilidades de comunicación verbales y no verbales en las interacciones sociales, o cuando existan comportamiento, intereses o actividades estereotípicas, pero no se cumple suficientemente el criterio para diagnosticar un Trastorno Generalizado del Desarrollo específico, Esquizofrenia, o Trastorno de Personalidad Esquizofrénica”³.

Tratamiento del trastorno autista

No hay curación en el autismo. La gravedad de los síntomas puede disminuir con el paso de los años, pero el trastorno dura toda la vida.

Dada la gran heterogeneidad de los problemas primarios y asociados presentes en estos trastornos, es difícil seleccionar el tratamiento del que se podrá beneficiar cada paciente. Los resultados del tratamiento pueden cambiar según los diferentes momentos en que se realiza, en relación con la edad y el comienzo de los problemas.

El tratamiento convencional de estas enfermedades se centra en intervenciones educacionales, del desarrollo y del comportamiento, intensivas. También es habitual el uso de medicamentos para ayudar a controlar ciertos síntomas, como son los antipsicóticos, antidepresivos o ansiolíticos. Estos tratamientos se han asociado con la mejoría de problemas como los trastornos del sueño, del estado de ánimo, el déficit de atención o concentración y el daño autoprovocado o la agresión a otros⁵.

Ninguna de estas intervenciones es curativa, se dirigen a la remisión de los síntomas, ya que en la mayoría de los niños con estas patologías se desconoce la etiología. Se suceden muchas teorías nuevas sobre el origen de estos desórdenes resultando en nuevos tratamientos alejados de las terapias convencionales, los cuales se dirigen a erradicar las causas de la enfermedad.

Protocolo DAN

El Autism Research Institute reunió en Enero de 1995, en Dallas, a un amplio grupo de médicos y científicos con el propósito de compartir información e ideas para mejorar la enfermedad del autismo. Esta conferencia produjo un documento con el objetivo de proporcionar una guía a los médicos en la evaluación clínica del paciente autista y tratamiento del autismo. Este documento representa una declaración de consenso de investigaciones médicas alternativas para el diagnóstico y tratamiento del autismo. Es un manual de 244 páginas titulado “*Biomedical Assessment Options for Children with Autism and Related Problems*”⁶.

Las recomendaciones terapéuticas que describen se fundamentan en desequilibrios bioquímicos y metabólicos que sufren estos enfermos. Estos tratamientos consisten en el aporte a la dieta de los niños autistas de suplementos nutricionales como vitaminas, aminoácidos, proteínas, minerales, bajo la hipótesis de que así se fomentará la recuperación del equilibrio metabólico, ayudando a la mejoría de algunos síntomas desarrollados por el déficit en el organismo de dichas moléculas.

También se describen recomendaciones sobre ciertas sustancias que se deben evitar en la dieta de los pacientes porque causarían la formación de sustancias tóxicas que provocan algunos síntomas (azúcares refinados, aditivos, gluten, caseína). Otras terapias descritas en ese documento son la administración de secretina, metionina, prebióticos o la quelación. En el Anexo I se describe de forma resumida las terapias recomendadas en este protocolo.

El documento que recoge las recomendaciones sobre el tratamiento biomolecular del autismo, el “protocolo DAN”, se basa exclusivamente en la opinión de un grupo de expertos. No utilizan ninguna metodología sistemática para la revisión de estudios científicos en los que basar sus recomendaciones. Para evaluar la eficacia, efectividad o seguridad de estas terapias “biomoleculares” es preciso analizar los resultados de todas las investigaciones que se hayan realizado sobre dichos tratamientos utilizando una metodología sistemática. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sistemática de terapias ortomoleculares para el tratamiento del autismo.

Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad de las terapias ortomoleculares en el tratamiento del autismo.

Las terapias a evaluar son:

Suplementos nutricionales

Enzimas digestivas, vitamina B6, magnesio, taurina, vitaminas C y E, zinc, calcio, vitaminas A y D/ aceite de hígado de bacalao, ácidos grasos, melatonina, multivitaminas/ multiminerales, probióticos, acetilcisteina, ácido polínico, metilcobalamina, vitamina B12, creatina, dimetilglicina, trimetilglicina, aminoácidos, secretina, metionina, folato, N-acetilcisteina, ácido lipoico, glutation, carnosina, carbón activo, ácido a-cetoglutárico, bacopa, biotina, L-carnitina, CoQ10, selenio, silimarina.

Metodología

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica utilizando la siguiente metodología.

Búsqueda bibliográfica

Se buscaron informes de evaluación de tecnologías sanitarias en la base de datos HTA y revisiones sistemáticas en la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas y en DARE. Estrategia de búsqueda: Autism OR autistic (title or abstract).

Se buscaron estudios primarios en las bases de datos electrónicas Medline (1966-2009), Embase (1980-2009), Cinahl (1982-2008) y Pascal biomed (2001-2008).

También se buscaron ensayos clínicos en el registro de ECAs de la Cochrane.

No se limitó la búsqueda por idiomas ni por fecha de publicación.

Además se realizó una revisión manual de las referencias bibliográficas incluidas en los estudios seleccionados, con el fin de localizar estudios no hallados mediante la estrategia de búsqueda utilizada.

La última búsqueda se realizó en Abril de 2009.

Estrategia de búsqueda

1. Autistic Disorder/
2. Taurine/
3. exp Zinc/
4. exp Fatty Acids/
5. exp Probiotics/
6. cysteine/ or acetylcysteine/
7. exp Cod Liver Oil/
8. exp Melatonin/
9. Dimethylglycine Dehydrogenase/
10. trimethylglycine.mp.
11. exp Folic Acid/
12. Creatine/
13. exp Methionine/
14. Acetylcysteine/
15. Thioctic Acid/
16. exp Glutathione/
17. exp Carnosine/
18. exp Vitamins/

19. exp Secretin/
20. exp Magnesium/
21. exp Calcium/
22. amino acids/ or exp amino acids, essential/
23. Oxytocin/
24. Silymarin (tw)
25. 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24
26. 1 and 25

Selección de artículos

Para la selección de artículos se siguieron unos criterios de inclusión y exclusión previamente definidos.

Criterios de inclusión

Paciente o patología a estudio

Estudios primarios realizados sobre pacientes con alguno de los trastornos del espectro autista (autismo clásico, Síndrome Desintegrativo de la Niñez, síndrome de Asperger, síndrome de Rett, o trastorno generalizado del desarrollo no especificado).

Intervención a estudio

Estudios en los que se evaluará la eficacia y/o seguridad del tratamiento con alguna terapia ortomolecular. Las terapias sobre las que se ha buscado información son aquellas susceptibles de ser financiadas por el sistema sanitario, por ello no se han evaluado algunas terapias como son las dietéticas (ej. ausencia de gluten en las comidas). Las terapias a considerar fueron los suplementos nutricionales: Enzimas digestivos, vitamina B6, magnesio, taurina, vitaminas C y E, zinc, calcio, vitaminas A y D/ aceite de hígado de bacalao, ácidos grasos, melatonina, multivitaminas/ multiminerales, probióticos, acetilcisteína, ácido polínico, metilcobalamina, vitamina B12, creatina, dimetilglicina, trimetilglicina, aminoácidos, secretina, metionina, folato, N-acetilcisteína, ácido lipoico, glutation, carnosina, ácido a-cetoglutárico, biotina, L-carnitina, selenio, silimarina.

Diseño de estudio

Se incluyen revisiones sistemáticas o metaanálisis e informes de evaluación. En caso de encontrar alguno de estos documentos se evaluará su calidad y si ésta es adecuada se extraerán sus resultados y se actualizará la evidencia con estudios primarios publicados posteriormente.

En cuanto a los estudios primarios se incluirán únicamente ensayos clínicos, ya que es el tipo de diseño adecuado para poder evaluar el efecto de este tipo de terapias con rigor científico. Sin embargo en caso de no encontrar ECAs en el estudio de alguna de las terapias se han seleccionado otros tipos de diseños de menos calidad.

Criterios de exclusión

Se han excluido los estudios con un solo caso.

También se excluyen estudios en los que se valore como variable de resultado el aumento o disminución de sustancias en el cuerpo como consecuencia del tratamiento (resultados intermedios), y no evalúe resultados finales en salud (afecto, comunicación, actividad, síntomas gastrointestinales, etc.).

Se excluyen estudios que dupliquen datos por estar publicados en varias revistas (sólo se incluye un artículo) o por publicarse en años posteriores nuevos resultados obtenidos sobre los mismos pacientes, en este último caso se incluirá el estudio más actual.

Evaluación de la calidad de los artículos

Se evaluó la validez interna de los estudios incluidos en la revisión. Para ello se utilizaron listados de verificación, o checklists, específicamente diseñados para evaluar la calidad de los estudios según el tipo de diseño. Se utilizó un checklist para evaluar estudios de intervenciones^{7,8}, y otro para revisiones sistemáticas⁹. Estos checklists valoran aspectos de la metodología de los estudios directamente relacionados con la existencia de posibles sesgos.

Extracción de datos

De cada uno de los estudios incluidos en el informe se extrajeron los datos fundamentales sobre su diseño (tipo de estudio, tamaño muestral, seguimiento, existencia de grupo control) y de su metodología (aleatorización, enmascaramiento, características iniciales de los pacientes, descripción de las intervenciones, seguimiento de los pacientes) necesarios para poder realizar una evaluación de la calidad de dichos estudios, permitiendo la reproducibilidad de esa evaluación de la calidad y para valorar la posible existencia de heterogeneidad entre estudios.

También se extrajeron datos sobre variables de resultado de eficacia (resultados clínicos) y de seguridad. En el anexo II se describen todos estos datos en las tablas de evidencia.

Síntesis de la evidencia

Se realizó una síntesis narrativa a partir de los resultados extraídos de los estudios incluidos. En ella se resumen los resultados globales encontrados en los estudios para cada tratamiento evaluado, la calidad de los estudios y el impacto de la calidad de los estudios sobre los resultados obtenidos.

Análisis de la evidencia sobre eficacia y seguridad

Con la estrategia de búsqueda utilizada se recuperaron 676 referencias bibliográficas. Tras una primera lectura de los títulos y resúmenes de las referencias halladas se realizó una selección previa de 89 referencias que podían aportar información sobre el tema a evaluar. Una vez recuperados y leídos los textos completos de los artículos previamente seleccionados se incluyeron finalmente 2 revisiones sistemáticas y 17 estudios primarios. En estos estudios se evalúa el tratamiento con secretina, vitamina B y minerales, hierro, ácido ascórbico, dimetilglicina, inositol, tetrahidrobiopterina, L-carnosina, tiamina, ácido fólico, ácido omega 3, oxitocina y melatonina.

Estudios sobre secretina

Se trata de una hormona, un polipéptido de 27 aminoácidos, que se produce en el intestino en respuesta a un aumento de la acidez en el estómago. Su función en el tubo digestivo es bien conocida, sin embargo se piensa que también puede tener alguna actividad en el sistema nervioso central, aunque todavía no existe ninguna certeza. La secretina porcina o humana, se utiliza, en dosis única, en pacientes con insuficiencia pancreática durante el procedimiento diagnóstico de esta alteración gastrointestinal, o en el diagnóstico del tumor pancreático.

El inicio del interés por la secretina en el tratamiento del trastorno autista fue incidental. Durante la realización de unas endoscopias en 3 casos de niños con trastornos gastrointestinales y síntomas del desarrollo de tipo autista, se observaron efectos positivos de la administración de secretina porcina sobre los síntomas autistas. Afectó positivamente el comportamiento de los niños, observándose mejorías en el contacto visual, la alerta y el lenguaje¹⁰. El estudio incluía datos de laboratorio que sugerían cambios fisiológicos en algunos de estos niños. Los autores comentan que dichas observaciones clínicas podrían sugerir una asociación entre la función gastrointestinal y la cerebral en individuos con autismo, aunque el mecanismo de esta relación no ha quedado aclarado. Desde entonces el uso de secretina se ha generalizado en el tratamiento de estos trastornos, en ausencia de soporte empírico.

Se han realizado varios ensayos clínicos aleatorizados y controlados que estudian los efectos de la secretina intravenosa en el autismo.

En nuestra búsqueda bibliográfica se han localizado 2 revisiones sistemáticas sobre este tema^{2,11}. Una de ellas es la de mayor calidad e incluye todos los ECAs que se han localizado en nuestra búsqueda, no habiendo encontrado ningún ECA nuevo que no esté incluido en esa revisión². Por ello se extraen los resultados de esta revisión para evaluar la secretina intravenosa en el autismo.

Se trata de una revisión sistemática de buena calidad. Describen ampliamente la metodología utilizada y esta es correcta y rigurosa (objetivos, búsqueda bibliográfica, criterios de selección de los estudios, extracción de datos, evaluación de la calidad de los estudios incluidos, metanálisis).

Evalúan los ECAs publicados sobre la secretina intravenosa en pacientes con trastorno autista. La búsqueda bibliográfica la realizan en febrero de 2004. Incluyen 14 ECA¹²⁻²⁵.

En seis estudios, los niños presentaban autismo u otro trastorno del desarrollo generalizado. En un estudio, los participantes presentaban autismo, trastorno del desarrollo generalizado no específico o trastorno de desintegración de la infancia. En los siete estudios restantes, se requirió que los participantes tuvieran autismo según el DSM-IV, el ICD-10 o algún instrumento de evaluación estandarizado.

Cinco de los estudios publicados y un estudio no publicado usaron secretina porcina en dosis única de 2CU/kg o 2UI/kg, administrada por vía intravenosa. Tres estudios usaron secretina sintética en una dosis única de 2CU/kg. Un estudio usó secretina humana sintética en dosis única de 0,4 microgramos/kg por vía intravenosa. Dos estudios usaron dosis repetidas de secretina; uno, administró dos dosis de 2ml/kg con un intervalo de seis semanas y otro usó tres dosis de secretina sintética en una dosis de 4CU/kg administrada por vía intravenosa con un intervalo de cuatro semanas. Un estudio usó tanto secretina sintética como secretina porcina extraída o “biológica”, en una dosis de 2 CU/kg. Todos los estudios usaron solución salina normal intravenosa como control.

Resultados

Características principales del autismo: Los estudios que evalúan esta medida de resultado no encontraron diferencias significativas entre los tratamientos con secretina y placebo.

Comunicación: Nueve estudios evaluaron resultados sobre la comunicación y no mostraron ninguna mejoría significativa.

Conducta: Siete estudios presentaron resultados sobre cambios en conductas que no eran características centrales del autismo. La mayoría utilizó la escala Aberrant Behaviour Checklist (ABC) (irritabilidad, letargo, estereotipias, hiperactividad, lenguaje inadecuado) y no encontraron diferencias significativas entre los grupos tratados con secretina y con placebo. Tres estudios utilizaron otras herramientas adicionales, dos de ellos no obtuvieron diferencias significativas con la escala VABS (escala de conducta adaptativa de Vineland) y otro estudio encontró una disminución significativa del retiro social ($p<0,002$) para los niños con diarrea crónica tratados con secretina.

Afecto: Un estudio que utilizó la Minnesota Preschool Affect Rating Scale MN-PARS (escala de calificación del afecto en preescolares de Minnesota) encontró diferencias significativas en dos variables; afecto positivo ($p=0,01$) y actividad ($p=0,05$). Sin embargo al comparar los resultados de las subescalas de la MN-PARS con otras subescalas estandarizadas que medían atributos similares, los resultados no fueron consistentes.

Habilidades visuoespaciales: Tres estudios usaron tres herramientas para evaluar las habilidades motoras finas y las visuoespaciales. Ninguno de los estudios encontró diferencias significativas entre los grupos de secretina y placebo.

Impresión de los padres: No se informaron resultados estandarizados de la impresión de los padres sobre la mejoría de sus hijos durante el ensayo. Seis estudios describieron informes anecdoticos de los padres. Los informes de los padres se centraron en las mejorías del sueño, del control de esfínteres, los cambios gastrointestinales, la agresión y el contacto visual. Un estudio encontró que tres niños presentaron mejoría gastrointestinal marcada después de la inyección de secretina. Ninguna de las otras mejorías que informaron los padres fue consistente con aumentos cuantificables, y no hubo ninguna mejoría significativa en el grupo de tratamiento comparado con el grupo de placebo. En un estudio, se preguntó a los padres si aún mantenían interés en la secretina para tratar a su hijo. A pesar de saber que el estudio no había encontrado mejorías significativas, el 63% de los padres en el grupo de tratamiento y el 76% de los del grupo de control continuaron interesados en dicha terapia.

Efectos adversos: No se observaron efectos adversos serios. Un estudio que utilizó una medida estandarizada para evaluar los eventos adversos encontró un aumento no significativo de las

puntuaciones de gravedad en el grupo de secretina. En un estudio se observó un empeoramiento de los síntomas en un niño después de la administración de secretina, como ataques de cólera, hiperactividad y agresión. Otro estudio recogió nueve eventos adversos, que incluyeron aumento en las pruebas de función hepática, hiperactividad, inestabilidad emocional, fracturas y dolor de estómago, sin diferencias significativas entre secretina y placebo. Un estudio reportó dos convulsiones en un niño, vómitos en dos niños, un niño que presentó síntomas similares a la gripe tres semanas después de la inyección de secretina y otro con hiperactividad breve después del tratamiento con placebo. Ningún efecto secundario pudo atribuirse directamente a la secretina. Un estudio informó que el 13% de los padres observó efectos secundarios, entre ellos irritabilidad, hiperactividad y vómitos, tanto en los grupos de tratamiento como en los de placebo. Un estudio reportó eventos adversos que pudieron haberse atribuido a la secretina e incluyeron casos únicos de erupción, fiebre, taquicardia y vómitos, fotosensibilidad y tres niños con mayor irritabilidad; además, el 21% de las inyecciones de secretina produjeron rubor generalizado. Este estudio también informó el aumento de la agresión e hiperactividad en los niños de ambos grupos, de tratamiento y placebo, y que los padres retiraron a un niño del estudio debido a este incremento de la hiperactividad. Otro estudio informó rubor, que ocurrió por igual en ambos grupos. Cuatro estudios informaron que no hubo eventos adversos serios.

Además de la revisión detallada anteriormente se ha incluido un ECA en el que se evalúan los efectos de la **secretina transdermal** en niños con trastorno autista²⁶. En este estudio aplican el tratamiento en forma de crema durante 4 semanas y estudian variaciones en la conversación, sociabilidad, capacidad sensorial y salud. Para ello utilizan un cuestionario cumplimentado por padres y profesores. No detectan diferencias estadísticamente significativas entre placebo y tratamiento (Anexo II). Únicamente al estratificar encuentran mejoría en la conversación tras tratamiento en niños sin otras medicaciones ($p=0.0479$).

Estudios sobre Vitaminas-magnesio

En la búsqueda bibliográfica se ha localizado una revisión sistemática de buena calidad realizada en 2002, que evalúa el tratamiento combinado con vitamina B6 y magnesio en el trastorno de espectro autista²⁷. Incluyen únicamente dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados, el resto de publicaciones que encuentran no son estudios aleatorizados y controlados y no se incluyen. En nuestra búsqueda no se ha localizado ningún nuevo ECA que actualice los datos de esta revisión, con lo cual a continuación se resumen los hallazgos descritos en ella.

En esta revisión se describe que varios estudios publicados intentaron evaluar los efectos de la vitamina B6/Mg sobre una variedad de características como la comunicación verbal, la comunicación no verbal, las habilidades interpersonales y la función fisiológica en individuos con autismo. Se publicaron cinco ensayos cruzados a doble ciego, ocho ensayos no aleatorios, dos ensayos doble ciego que utilizaron brazos abiertos, y dos ensayos aleatorios a doble ciego controlados con placebo. Finalmente únicamente se incluyen los dos ECAs aleatorizados^{28,29}. Los demás estudios, más antiguos y no aleatorizados, tienen deficiencias metodológicas y falta de rigor científico, por lo que se excluyeron.

Uno de los estudios incluidos es un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, cruzado asimétrico, con doble ciego²⁸. El grupo experimental 1 recibió un ciclo de tratamiento-tratamiento-placebo, el grupo experimental 2 tratamiento-placebo-tratamiento, y además se utilizó un grupo control que no recibió ni B6 ni magnesio. Las dosis de tratamiento recibidas fueron

200 mg/70 kg de vitamina B6 y 100 mg /70 kg de magnesio. El tamaño muestral fue de 20 personas, de las cuales 5 eran el grupo control.

Las medidas de resultado de este ensayo se midieron con la escala Ritvo-Freeman Real Life Rating Scale for Autism (R-F) (Escala de calificación de la vida real de Ritvo-Freeman para el autismo). Esta escala mide comportamientos a nivel: 1) sensorial motor, 2) social, 3) afectivo, 4) respuestas sensoriales y 5) lenguaje.

Los resultados evaluados en este estudio presentaron mejorías en ambos grupos de tratamiento sin diferencias significativas entre ambos (placebo y vit B6 con magnesio).

En el otro ECA incluido se administró un placebo ciego durante 2 semanas antes de comenzar el estudio cruzado controlado con placebo a doble ciego durante 8 semanas²⁹. Tamaño muestral de 10 individuos (eran 12 pero abandonaron 2 antes de comenzar el tratamiento). Recibieron durante 4 semanas tratamiento o placebo y luego cambiaron a la otra opción durante otras 4 semanas. No hubo periodo de lavado entre ambas intervenciones. Las dosis recibidas fueron de 30 mg/kg de B6 (máx. 1 g/día) y 10 mg/kg de peso (máx. 350 mg/día) de magnesio.

Antes del inicio del tratamiento y a partir de allí semanalmente, durante el estudio las siguientes medidas fueron administradas a cada participante: (1) The Clinical Global Impression Scale (ICG) (Escala de Impresión Clínica Global), (2) Children's Psychiatric Rating Scale -CPRS (Escala de calificación psiquiátrica en niños), (3) Global Obsessive Compulsive Scale (OCS), (4) Conners Parent Rating Scale (PRS) y (5) Conners Teacher Rating Scale (TRS). La ICG, CPRS y OCS son todas medidas que reflejan el grado de psicopatología. LA PRS y la TRS son medidas de observaciones de padres y profesores.

No se observaron diferencias significativas entre placebo y tratamiento en las 5 medidas de resultado evaluadas.

- Comportamientos asociados con individuos con autismo: Evalúa la conducta en los niños con autismo incluyendo las interacciones sociales, las habilidades comunicativas y el nivel de actividad física. Dos semanas después del inicio del tratamiento no había diferencias significativas entre los grupos experimental y control (2,70; IC del 95%: -6,29 – 11,69).
- Comportamiento compulsivo: Evaluado mediante la ICG. Dos semanas después del tratamiento se observó una diferencia no significativa entre los grupos tratamiento y placebo (0,20; IC del 95%: -0,92 – 1,32). Cuatro semanas después del inicio del tratamiento se informó una diferencia estadísticamente no significativa a favor del grupo de tratamiento (0,10; IC del 95%: -1,08 – 1,28).
- Comportamiento obsesivo-compulsivo: No hubo diferencias significativas entre los dos grupos a las dos semanas de iniciado el tratamiento (0,30; IC del 95%: -5,41 – 4,81) ni a las 4 semanas (2,30; IC del 95%: -6,52 – 1,92).
- Calificación de hiperactividad por los profesores: De la escala utilizada se cogieron sólo los 7 ítems que evalúan la hiperactividad. Se observó una diferencia no significativa a las dos y cuatro semanas de iniciado el tratamiento (0,30; IC del 95%: -5,41 – 4,81) y (2,30; IC del 95%: -6,52 – 1,92) respectivamente. Un 25% de los cuestionarios no se completaron y no se dan detalles sobre ellos.
- Calificación de padres de impulsividad-hiperactividad: No se encontraron diferencias significativas entre el grupo experimental y control a las 2 y 4 semanas del inicio del tratamiento

(-0,30; IC del 95%: -3,04 – 3,64) y (0,30; IC del 95%: -3,88 – 3,28) respectivamente. El 16,7% de los cuestionarios no se completaron.

Estudios sobre suplemento con multivitaminas y minerales

Adams 2004 et al, realizan un ECA doble ciego, administrando durante 3 meses un complejo vitamínico, Spectrum Support II (compuesto por diferentes vitaminas y minerales), a niños con trastorno autista³⁰.

Analizan las diferencias entre placebo y tratamiento en las variables de sueño, síntomas gastrointestinales, lenguaje receptivo, comportamiento general, contacto visual, lenguaje expresivo, sociabilidad y estado global. Utilizan un cuestionario que llenan los padres. Sólo encuentran diferencias estadísticamente significativas en el sueño y en los síntomas gastrointestinales. Sin embargo la medida de los resultados no es adecuada, ya que sólo miden las variables después del tratamiento y comparan los resultados entre placebo y tratamiento, sin saber como eran esas medidas antes del tratamiento. Deberían haberlas medido también antes para poder verificar si ha habido un cambio en las variables debido al tratamiento. Por otro lado el cuestionario llenado por los padres de los pacientes no resulta una medida objetiva de los efectos del tratamiento.

Estudios sobre suplemento con hierro

No se ha encontrado ningún ECA en el que se evalúe la suplementación con hierro en niños con autismo. Por eso se incluye el único estudio localizado sobre este tema, a pesar de ser una serie de casos³¹. En este estudio administran un suplemento con hierro a niños autistas durante una media de 7,2 semanas y miden mediante unos cuestionarios modificaciones en el hábito del sueño, como la hora de ir a la cama, despertares nocturnos, etc. Después del tratamiento se observó que un 29% (7/24) de los niños presentaron mejores valores en uno de los 3 cuestionarios utilizados, el Restless Sleep, $p =0,04$. No se observaron mejorías en ninguna otra variable.

Hay que tener en cuenta que este estudio carece del necesario rigor científico, ya que no utilizan grupo control y no controlan posibles factores de confusión. No se puede concluir que los efectos observados se deban al tratamiento y no a otros factores.

Estudios sobre ácido ascórbico

Se ha incluido un ECA doble ciego en el que evalúan los efectos de la suplementación durante 10 semanas con ácido ascórbico en niños autistas³². Utilizan un cuestionario diseñado para observar el comportamiento en el medio natural, con 5 subescalas: motor-sensorial, social, afectiva, respuestas sensoriales y lenguaje. En el paso de tratamiento a placebo empeora la puntuación en comportamiento, mientras que en el paso de placebo a tratamiento mejora. Evaluando las subescalas, se encontró la interacción significativa en la subescala sensorial-motor $F (1,16)=8,15$, $p=0,01$.

Este estudio tiene pequeño tamaño muestral. Todos los pacientes comienzan el estudio con tratamiento y después cambia sólo la mitad a placebo. No se mencionan períodos de lavado en los cambios de tratamiento. No se estudian posibles diferencias iniciales entre los dos grupos de pacientes (son pacientes heterogéneos).

Estudios sobre dimetilglicina

Se han incluido dos ensayos clínicos en los que se evalúa el tratamiento de pacientes con autismo mediante dimetilglicina^{33,34}.

Uno de los estudios tiene pequeño tamaño muestral, 10 pacientes³³, el otro 39³⁴. El tiempo de tratamiento fue de 4 semanas. Para evaluar los resultados del tratamiento se utilizan escalas de medida con el objetivo de medir variaciones en el comportamiento (relaciones sociales, lenguaje, comunicación, actividad, etc.).

En el estudio de Bolman et al utilizan 1 escala clínica, una experimental diseñada por otro autor y una tercera elaborada por los investigadores del estudio³³. En dicho estudio no se detectan diferencias estadísticamente significativas entre placebo y dimetilglicina.

En el estudio de Kern et al evaluaron el comportamiento mediante dos instrumentos de medida o escalas³⁴. Una de ellas evalúa rasgos relacionados con el autismo (contacto visual, problemas al comer o dormir, atención, concentración, agresividad, ocupaciones peculiares, discurso extraño) y la otra evalúa comportamiento inadaptado o inapropiado. También realizaron una evaluación neurológica por un neurólogo. En este estudio tampoco se observaron diferencias en el efecto entre placebo y dimetilglicina. Todos los pacientes mostraron una mejoría en el comportamiento ($F(4,32)=15,00$, $p<0,0005$), sin diferencias significativas entre grupo placebo y grupo de tratamiento antes y después del tratamiento, ($F(4,32)=0,067$, $p<0,7967$). La dimetilglicina no afectó al estado neurológico ($X^2 [1, N=33]=0,31$, $p<0,57$). Aparecieron más complicaciones en el grupo placebo (32%) que en el grupo de tratamiento (16%).

Estudios sobre inositol

Se ha localizado un ensayo clínico controlado con placebo, (no detalla si es aleatorizado) en el que se evalúa el tratamiento con inositol en 10 pacientes diagnosticados de autismo³⁵.

Se administraron dosis de 200 mg/kg de inositol. La duración del estudio fue de 8 semanas, en las cuales el tratamiento se administró durante 4 semanas. Para medir los resultados se utilizaron 3 herramientas: Childhood Autism Rating Scale, clinical Global Impresión, Conners Parent-Teacher Questionnaire.

No se encontraron diferencias significativas entre inositol y placebo en los resultados medidos por las escalas. Sólo se observaron efectos secundarios en el tratamiento con placebo.

Estudios sobre tetrahidrobiopterna (THB)

La THB es un cofactor esencial en la hidroxilación de la fenilalanina, tirosina y triptófano, por lo que tiene un papel importante en la biosíntesis de catecolaminas y serotonina. También incrementa la liberación sináptica de varios neurotransmisores, como catecolaminas, serotonina, acetilcolina, glutamato y ácido gamma-aminobutírico^{36,37}.

Se ha incluido un ECA controlado con placebo, doble ciego en el que se evalúa el papel de la THB en 12 niños con trastorno autista³⁶. Se administró 3 mg THB/kg de peso, 2 veces al día durante 6 meses. Para medir los resultados se utilizó la escala Childhood Autism Rating Scale (CARS).

No hubo diferencias significativas entre THB y placebo en la puntuación total del CARS: a los 3 meses disminuyó en $1,8 \pm 3,0$ (media \pm SD) con THB y $1,1 \pm 4,6$ con placebo, en comparación con los valores iniciales. A los 6 meses disminuyó en $2,1 \pm 2,1$ con THB y $2,1 \pm 4,3$ con placebo.

En un análisis post hoc, categorizan los ítems de la escala CARS en 3 grupos y así encuentran diferencias significativas entre THB y placebo en la disminución de la puntuación para la categoría “interacción social”, a los 6 meses: $1,6 \pm 1,1$ con THB y $0,3 \pm 1,4$ con placebo ($p=0,04$).

En un análisis de regresión se observó que no había relación entre la interacción social y la edad ($R^2=0,01$, $P=0,75$), la concentración cefalorraquídea de THB ($R^2=0,25$, $P=0,10$), o la puntuación total CARS ($R^2=0,27$, $P=0,08$), pero sí había diferencias significativas con la IQ (intelligence quotient) ($R^2=0,37$, $P=0,04$). También se encontró una correlación significativa negativa entre IQ y puntuación CARS total ($R^2=0,61$, $P=0,003$).

No se encontraron diferencias significativas entre THB y placebo en los efectos adversos observados (agitación y problemas de sueño).

Además del ensayo clínico de Danfors et al también se localizaron 2 series de casos sobre THB en población con trastorno autista^{37,38}. Ambos estudios encuentran mejoría en resultados tras el tratamiento con THB, pero tienen importantes carencias metodológicas por lo que se han excluido del análisis. Uno de ellos tiene un tamaño muestral muy reducido ($n=6$) y además de no controlar posibles factores de confusión, al analizar los resultados sólo comparan los valores antes y después del tratamiento sin utilizar ningún tipo de prueba estadística³⁸. El otro estudio no controla factores que puedan estar afectando a los resultados³⁷.

Estudios sobre L-carnosina

Se ha localizado un ECA controlado con placebo, doble ciego, en el que se evalúa el efecto de la suplementación con L-carnosina, durante 8 semanas, en 31 niños con trastorno de espectro autista³⁹.

Utilizan varias escalas para medir los resultados: 2 escalas para medir la gravedad de los síntomas autistas (Childhood Autism Rating Scale (CARS), Guilliam Autism Rating Scale), una escala para medir el lenguaje expresivo (Expressive One-Word Picture Vocabulary test), una escala para medir el lenguaje receptivo (Receptive One-Word Picture Vocabulary test), y una escala que completan los padres (Clinical Global Impression of Change).

Los cambios ocurridos en el grupo del placebo, a las 8 semanas, no fueron estadísticamente significativos. En el grupo de carnosina se observaron cambios significativos entre el inicio del estudio y las 8 semanas de duración en los tests Receptive One-Word Picture Vocabulary ($p=0,01$), Gilliam Autism Rating Scale, $p=0,01$ para datos crudos y después de ajustar por edad y en sus 3 subescalas de comportamiento ($p=0,04$), socialización ($p=0,01$) y comunicación ($p=0,03$).

Estudios sobre tiamina

La hipótesis de que la disulfide tetrahidrofurfuril tiamina podría tener efectos beneficiosos para los trastornos de espectro autista fue sugerida en estudios de Waring et al^{40,41}. Estos investigadores observaron depleción de sulfuro en el plasma de niños autistas y concentraciones anormales de sulfuro en su orina. Una de las anormalidades de la orina fue la disminución en la concentración de tiocianato, y estos investigadores consideraron que podría ser debido a la actividad

disminuida de la enzima rhodanese, que convierte iones tóxicos de cianida en tiocianato no tóxico. Investigadores japoneses habían mostrado previamente que las tiaminas disulfides protegían parcialmente a ratones del envenenamiento con cianidas mediante el aumento de la actividad de la rhodanese. Así se hipotetizó que la disulfide tetrahidrofuril tiamina actuaría como donante de sulfato, lo que podría ser beneficioso por la depleción de sulfuro en niños autistas⁴².

Se ha localizado un estudio piloto realizado en 10 niños autistas en el que se evalúa el efecto de la tiamina vía rectal durante 60 días⁴². Para valorar el resultado se utiliza la escala Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), que es rellenada por los padres al inicio y al final del estudio. Se observan una mejoría en las puntuaciones ATEC en 8/10 pacientes.

Estudios sobre ácido fólico

Se han incluido 2 estudios en los que se evalúa el efecto de la suplementación con ácido fólico en niños con trastorno de espectro autista^{43,44}. Son series de casos con carencias metodológicas, pero se han incluido en la revisión ante la ausencia de ECA con ácido fólico.

Uno de ellos⁴³ realizado en sólo 4 niñas con síndrome de Rett, administran ácido fólico combinado con vitamina B12. Las variables de resultado que se analizan en este estudio son los niveles de aminas biogénicas, folato y metabolitos intermediarios. También realizan un estudio de las proteínas que se unen al folato y un análisis de dos genes. No hemos recogido esos resultados puesto que nuestra revisión sistemática se centra en analizar resultados clínicos finales y no resultados intermedios como son estas variables que recoge el estudio. Sin embargo en el estudio también se describen resultados clínicos, a pesar de que no explican cómo se miden dichos resultados. Se describe una mejoría en el contacto social, reconocimiento de personas, aumento del interés por lo que les rodea (ven la tele 30 min), mejoría en la motilidad, mejoría de los ataques epilépticos en 3 pacientes. En el cuarto paciente empeoran los ataques epilépticos, no mejora el contacto social, y en cuanto a la motilidad intenta agarrar objetos.

En cuanto a la calidad científica de este estudio, hay que resaltar que no es un estudio comparativo, tiene un tamaño muestral muy reducido y sobre todo los resultados clínicos no se han medido con herramientas objetivas, estandarizadas. La dosificación del medicamento difiere entre los pacientes. La evidencia que aporta no tiene suficiente validez, los resultados no se pueden asociar al tratamiento. Sería necesario realizar un estudio controlado, con herramientas objetivas y estandarizadas para evaluar los resultados del tratamiento en un número mayor de pacientes.

En otro estudio⁴⁴, administran ácido fólico a 6 niñas con síndrome de Rett que mostraban niveles de metiltetrahidrofolato en líquido cefalorraquídeo inferiores al rango inferior de un grupo control. En todos los casos los padres informaron de mejorías en el contacto social y problemas de comportamiento, y una disminución en los movimientos estereotipados de “lavado de manos”. En 2 pacientes con ataques resistentes de epilepsia se controló la epilepsia, en 1 disminuyeron los ataques. Los electroencefalogramas de estos 3 presentaron mejorías. Los otros 3 pacientes que tenían la epilepsia controlada, continuaron estables durante el año de tratamiento con ácido polínico. Los EEG de 2 permanecieron estables y el otro presentó mejorías.

Al igual que el estudio anterior presenta importantes carencias metodológicas. No utilizan grupo control y los resultados no se cuantifican ni se miden mediante una herramienta objetiva, parece que se basan únicamente en las percepciones, opiniones de padres y profesores de los pacientes.

La evidencia que aporta este estudio no tiene validez, sería necesario realizar un estudio controlado, con herramientas objetivas y estandarizadas para evaluar los resultados del tratamiento.

Estudios sobre ácido eicosapentanoico (ácido graso omega 3)

Se han incluido 2 estudios en los que se evalúa la administración de ácido graso omega 3 en pacientes autistas^{45,46}.

En un estudio administran suplementos de aceite de pescado, que contienen ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico en 19 adultos con trastorno autista severo, durante 6 semanas⁴⁵. Para medir los resultados sobre el comportamiento utilizan un cuestionario ad-hoc, cumplimentado por los cuidadores. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre la media de puntuación de severidad antes y durante el tratamiento (18,73; SD=13,06 vs 19,75; SD= 11,58); p=0,054.

El tratamiento no demostró ninguna tendencia en los comportamientos aberrantes autistas, ni en los relacionados con hiperactividad. Las posibles fluctuaciones observadas en la puntuación se deben al azar, no al tratamiento. En cuanto a su calidad es un estudio con pequeño tamaño muestral sin aleatorización ni cegamiento y la escala utilizada para evaluar resultados no está validada.

Meguid NA et al realizan un estudio en 30 niños autistas a los que administran ácidos omega 3 y omega 6 (ácido docosahexanoico, ácido gamma-linoleico, ácido eicosapentanoico, ácido araquidónico y Vitamina E), durante 3 meses⁴⁶.

Utilizando la escala CARS para medir los resultados encontraron que 10/30 niños (33,3%) no presentaban mejorías en su comportamiento autista, estadísticamente significativas y 20/30 niños (66,6%) presentaban mejorías estadísticamente significativas: CARS antes de tratamiento = 39,5, SD: 3,86, CARS después de tratamiento = 32,7, SD: 3,37; p<0,0001.

Se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre los niveles de DHA y la puntuación CARS antes del tratamiento, en los niños que no presentaron mejoría (no dan datos en los niños que sí presentaron mejoría después del tratamiento).

En cuanto a la calidad del estudio no tiene aleatorización ni enmascaramiento. La herramienta utilizada para medir el resultado (CARS) puede ser subjetiva ya que la llenan los cuidadores, los cuales conocen el tratamiento.

Estudios sobre oxitocina

Se han incluido dos artículos que describen el mismo estudio, pero aportando cada uno de ellos resultados sobre diferentes variables^{47,48}. Es un ECA doble ciego y controlado con placebo, en el que se administra oxitocina mediante infusión continua durante 4 horas. De forma aleatoria unos pacientes reciben oxitocina y otros placebo y a las 2-3 semanas se les administra el tratamiento opuesto. En el primer artículo se describen los resultados sobre modificaciones en la Frecuencia de comportamientos repetitivos⁴⁷ y en el otro sobre comprensión del diálogo afectivo⁴⁸. Se realiza en 15 pacientes adultos con autismo o síndrome de Asperger.

En el primer estudio utilizan un instrumento desarrollado por los autores que mide la frecuencia con la que aparecen los comportamientos repetitivos, con una escala ordinal de 4 puntos⁴⁷. Se observa una reducción de la puntuación en la escala de comportamientos repetitivos significa-

tivamente mayor después de oxitocina en comparación con placebo (interacción medicamento x tiempo: $F=3,487$, $df=4,52$, $p=0,027$). Un 86,7% de los pacientes disminuyeron su comportamiento repetitivo durante la infusión de oxitocina en comparación con un 40% después de placebo. Se describen algunos efectos adversos con oxitocina: somnolencia, ansiedad, depresión, dolor de cabeza, dolor de espalda, hormigueo, agitación, retortijones de estómago, temblores y enuresis.

Aspectos destacables sobre la calidad del estudio son su reducido tamaño muestral, a pesar de reflejar que se trata de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, no describen el método de aleatorización, ni el método de enmascaramiento. No queda clara la validación del instrumento utilizado para evaluar los resultados del estudio (describen una validación pero no dan referencias ni describen el proceso). Este instrumento se ha desarrollado para evaluar la gravedad de los comportamientos repetitivos autistas, no para evaluar un cambio en ellos. Únicamente quieren estudiar el papel de la oxitocina en el autismo, su relación con los comportamientos repetitivos autistas, pero no probar un efecto terapéutico, pues no tienen instrumento de medida para evaluar un cambio en el comportamiento en tan poco tiempo (4 horas).

Para evaluar el efecto del tratamiento sobre la Comprensión del diálogo afectivo se pone una grabación al paciente, en la que se oyen 4 frases sencillas entonadas de 4 maneras (tristeza, alegría, enfado, indiferente). Los pacientes deben contestar cual de las 4 emociones corresponden a cada entonación-frase⁴⁸. Se observa una interacción significativa del tiempo x tratamiento x orden (oxitocina primero, placebo primero, oxitocina segundo, placebo segundo) para la comprensión del diálogo afectivo ($z=-2,134$, $p=0,033$, estimate= -0,170). Se observa un incremento en la comprensión del diálogo afectivo después de oxitocina, tanto en el grupo que la recibe en primer lugar como en el grupo que la recibe después de placebo. También aumenta la comprensión en el grupo que recibe placebo en primer lugar, sin embargo en el grupo que recibe primero oxitocina y después placebo hay una ligera disminución en la puntuación (después del placebo). Los autores concluyen que la administración de oxitocina incrementa la retención de la habilidad para diferenciar la entonación de los diálogos.

Estudios sobre melatonina

Se han incluido dos estudios experimentales en los que se evalúa el efecto de la melatonina sobre los hábitos de sueño en niños autistas^{49,50}.

En uno de ellos se administran por vía oral 5 mg de melatonina⁴⁹ y en el otro 3 mg mediante liberación controlada⁵⁰, aunque en este estudio la dosis a administrar podía ser incrementada a criterio de los padres, con lo que la dosis del estudio varió entre los pacientes entre 3 mg-6 mg.

El primer estudio es un ECA, cruzado y doble ciego, realizado en 11 niños con trastornos de espectro autista y con dificultades para dormir por la noche⁴⁹. Durante las 4 semanas que dura el tratamiento miden la latencia del sueño, número de veces que se despierta por noche y tiempo de sueño total, mediante unas tarjetas que rellenan los padres cada día. En el análisis de los datos los investigadores presentan la media para cada una de esas 3 variables antes de la intervención, después de placebo y después del tratamiento:

Latencia del sueño (h): 2,60 (2,28-2,93) vs 1,91 (1,78-2,03) vs 1,06 (0,98-1,13). Número de veces que se despierta por noche: 0,35 (0,18-0,53) vs 0,26 (0,20-0,34) vs 0,08 (0,04-0,12). Tiempo de sueño total (h): 8,05 (7,65-8,44) vs 8,75 (8,56-8,98) vs 9,84 (9,68-9,99).

El otro estudio experimental no tiene grupo de comparación, compara las variables de resultado antes y después del tratamiento en el mismo grupo de pacientes⁵⁰. Los resultados los recogen los padres cumplimentando una ficha sobre hábitos de sueño (CSHQ) y un diario en el que recogen datos sobre el sueño cada día. Se observa una disminución estadísticamente significativa en la puntuación de la escala después del tratamiento: puntuación total inicial: 65,5 (SD= 9), a los 6 meses 43,7 (SD=5,2), 1 mes después de retirada del medicamento 60,5 (SD=9,7) p<0,001. Esta tendencia se mantuvo en 16 pacientes que continuaron el tratamiento 1 y 2 años. Mediante el diario del sueño se observa una disminución en la hora de irse a dormir, aumenta la duración del sueño, disminuye el porcentaje de niños que dormían con los padres y disminuye la presencia de los padres al irse los niños a dormir (Anexo II). No se observaron diferencias significativas en la puntuación de la escala CARS de comportamiento autista, 40,5 vs 41 a 2 años. No se observaron efectos secundarios.

Discusión

En este trabajo se han revisado 2 revisiones sistemáticas y 17 estudios realizados en pacientes con trastornos de tipo autista en los que se evalúa el tratamiento con medicina ortomolecular o suplementos nutricionales. Concretamente se han incluido estudios en los que se evalúa el tratamiento con secretina, vitamina B y minerales, hierro, ácido ascórbico, dimetilglicina, inositol, tetrahidrobiopterina, L-carnosina, tiamina, ácido fólico, ácido omega 3, oxitocina y melatonina. No se han localizado suficientes estudios sobre cada uno de los suplementos, por lo que se han incluido adicionalmente estudios no experimentales al no disponer de ensayos clínicos que evaluaran alguno de los tratamientos.

El suplemento que ha sido más evaluado mediante ECA es la secretina (14 ECA). El tratamiento con secretina en niños autistas surgió de manera accidental al observar una mejoría en la conducta de los niños tras la administración de secretina intravenosa para la realización de unas pruebas endoscópicas. A partir de ese momento se generalizó su uso en el autismo y se han realizado estudios para su evaluación. Hemos incluido una revisión sistemática de buena calidad, en la que se incluyen todos los ECA publicados sobre esta sustancia como tratamiento en el autismo². En el análisis de la calidad de los ECA incluidos en dicha revisión se comenta que las medidas de resultado utilizadas por los estudios no son apropiadas para evaluar un cambio en la sintomatología. Estas herramientas se diseñaron para proporcionar una clasificación de diagnóstico sistemático, no para monitorizar el cambio. Los tamaños muestrales en general fueron pequeños, lo que dificulta encontrar diferencias significativas, en caso de que las hubiera. Los estudios fueron heterogéneos entre sí, lo que impidió la realización del metanálisis a partir de los resultados de los estudios. No se hicieron análisis de subgrupos para estudiar la eficacia de la secretina en subgrupos con características clínicas específicas. La revisión concluye que los ECA sobre la eficacia de la secretina en el autismo no han demostrado ninguna mejoría de las características principales del autismo.

No existe evidencia de que la secretina intravenosa, en dosis única o múltiple, o administrada vía transdermal, sea eficaz y por lo tanto no debería recomendarse o administrarse actualmente como tratamiento para el autismo. A pesar de la ausencia de evidencia sobre su eficacia en el autismo, la secretina es un tratamiento ampliamente difundido. Su utilización como tratamiento del autismo no está autorizada, únicamente su uso en el diagnóstico de ciertas patologías gastrointestinales. La utilización de este medicamento que no ha demostrado efectos beneficiosos en los individuos con autismo refleja el nivel de necesidades terapéuticas insatisfechas de los niños con autismo y sus familias. Debido a la gran complejidad de este trastorno a pesar de no observar mejorías con el tratamiento continúan con su administración.

La utilización de tratamientos con vitaminas se inició en los años cincuenta en pacientes con esquizofrenia. Posteriormente se realizaron estudios en niños con síndrome autista que describían que la piridoxina (vitamina B6) mejoraba el habla y el lenguaje. Se observó también que dosis elevadas de vitamina B6 produjeron efectos adversos como la irritabilidad, hipersensibilidad al sonido y enuresis, pero podían evitarse con dosis de magnesio²⁷.

Una revisión sistemática evalúa el tratamiento combinado con vitamina B6 y magnesio en el trastorno del espectro autista mediante 2 ECA aleatorizados²⁷. En uno de los estudios se evaluó el comportamiento a nivel sensorial motor, social, afectivo, respuestas sensoriales y el lenguaje²⁸. En el otro estudio²⁹ se midieron las interacciones sociales, las habilidades comunicativas, el nivel

de actividad física, comportamiento compulsivo, comportamiento obsesivo-compulsivo y la hiperactividad calificada por los profesores y por los padres. En ninguno de los estudios se encontraron diferencias significativas entre tratamiento y placebo. Los dos estudios tienen un tamaño muestral pequeño con insuficiente poder estadístico para detectar diferencias entre los grupos. Con sólo dos estudios cuya calidad metodológica no es muy elevada, no se puede recomendar este tratamiento para el autismo, no hay suficiente evidencia sobre su eficacia. Se deberían realizar ECA con mayor calidad metodológica y con un tamaño muestral adecuado para poder evaluar si hay diferencias entre los grupos de tratamiento y placebo.

Se han encontrado varios estudios en los que se evalúan tratamientos mediante diversos minerales o vitaminas, o la combinación de ambos. Un ECA sobre un complejo multivitaminas y minerales, en el que la metodología utilizada impide relacionar los efectos observados con el tratamiento recibido³⁰. Un ECA sobre suplementación con hierro en niños autistas, en el que se observa cierta mejoría en el hábito del sueño, pero sin grupo control y con elevada posibilidad de existencia de sesgos, por lo que no se puede asegurar que esa mejoría no haya sido provocada por otros factores diferentes al tratamiento³¹. Otro ECA sobre suplementación con ácido ascórbico, en el que se encuentra una mejoría en la subescala sensorial-motor del cuestionario de medida de resultados, pero con sesgos en la comparabilidad de los grupos a estudio³². Un ensayo clínico en el que no se encuentran diferencias significativas entre inositol y placebo³³.

Dos ECA evalúan el tratamiento con dimetilglicina en niños autistas^{33,34}. Uno de ellos no encuentra diferencias significativas entre placebo y dimetilglicina, e incluso algunos resultados son peores con dimetilglicina. En el otro ECA evalúan modificaciones en el comportamiento y tampoco encuentran diferencias significativas entre tratamiento y placebo.

Un estudio sobre tetrahidrobiopterina no encuentra diferencias significativas entre esta sustancia y placebo con la escala CARS³⁶. Sin embargo en un análisis post-hoc, mediante el que categorizan los ítems de esta escala, hallan diferencias en una de las categorías originadas, “interacción social”. Los resultados de este análisis hay que tomarlos como resultados preliminares pendientes de confirmación por estudios diseñados para comprobar diferencias entre THB y placebo en la interacción social. Este estudio no fue diseñado para detectar diferencias en esa subcategoría que ha sido creada a posteriori, por tanto no se han controlado posibles factores de confusión que puedan afectar al resultado de ese análisis posterior. Además las subescalas desarrolladas en el estudio en el análisis post hoc no están validadas.

Un ECA evalúa la suplementación con L-carnosina³⁹. No se utilizan test estadísticos para comparar los resultados entre el grupo placebo y el grupo de carnosina. En el grupo de la carnosina los cambios en algunas escalas son significativos, pero al no compararse con el grupo placebo no se puede concluir que esos cambios se deban a la carnosina.

El único estudio localizado sobre suplementación con Tiamina encuentra resultados favorables con este tratamiento, pero presenta importantes deficiencias metodológicas⁴². Se ha incluido este estudio en la revisión a pesar de sus carencias metodológicas, ya que es el único estudio localizado sobre tiamina en autismo. Es una serie de casos, con un tamaño muestral pequeño, sin grupo comparativo y sin control de factores de confusión por lo que los efectos observados no se pueden atribuir únicamente al tratamiento en investigación. Además se comenta en la metodología que los niños con tratamientos previos continúan con ellos, sin especificar cuales son esos tratamientos, los que podrían influir en los resultados. No calculan significación estadística ni intervalos de confianza. Además los cuestionarios utilizados para evaluar un cambio clínico en

los pacientes los rellenan los padres, por lo cual la medida del resultado está sujeta a subjetividad. El nivel de evidencia es bajo, sus resultados carecen de rigor científico, se necesitaría un ECA, doble ciego para valorar este tratamiento.

Dos series de casos analizan los resultados del tratamiento con ácido fólico^{43,44}. Los dos encuentran resultados favorables tras el tratamiento, pero carecen de validez interna debido a la elevada probabilidad de presencia de sesgos, propia de este tipo de estudios. Además de no tener grupo de comparación, con lo cual no se puede comprobar que el resultado se deba al tratamiento, no se describen las herramientas utilizadas para medir los resultados. En uno de ellos la medida de resultados se basa en las percepciones y opiniones de padres y profesores de los pacientes⁴⁴. Esta forma de medir el resultado es muy subjetiva y puede sesgar los resultados.

Dos estudios evalúan el tratamiento mediante ácido graso omega 3, o ácido eicosapentanoico. Uno de ellos no encuentra cambios en el comportamiento de los pacientes tras el tratamiento⁴⁵. El otro describe una mejoría en la puntuación de la escala CARS en el 66,6% de los pacientes tras el tratamiento⁴⁶. Ambos estudios tienen una calidad metodológica baja que disminuye la validez de los resultados: tamaño muestral muy pequeño, no comparativos, sin cegamiento, herramientas de medida subjetivas o no validadas.

Se incluyó un ECA en el que se evalúa el efecto de la oxitocina administrada durante infusión continua durante 4 horas. Describen una disminución de los comportamientos repetitivos autistas tras el tratamiento⁴⁷ y un incremento en la retención de la comprensión del diálogo afectivo⁴⁸. Los resultados se miden en los pacientes en un entorno hospitalario, mientras se administra oxitocina mediante infusión continua. La disminución de los comportamientos repetitivos podría estar influida por la situación en la que está el paciente, y no por la sustancia que se le administra. El instrumento utilizado para evaluar ese cambio, se ha desarrollado para evaluar la gravedad de los comportamientos repetitivos autistas, no para evaluar un cambio en ellos. Únicamente quieren estudiar el papel de la oxitocina en el autismo, su relación con los comportamientos repetitivos autistas, pero no probar un efecto terapéutico, pues no tienen instrumento de medida para evaluar un cambio en el comportamiento en tan poco tiempo⁴⁷. En la otra variable medida, comprensión del diálogo afectivo, la herramienta utilizada tampoco fue desarrollada para medir un cambio en esta variable. A lo largo del experimento según van oyendo varias veces las frases con distintas entonaciones los pacientes van aprendiendo a reconocer las emociones de las distintas entonaciones, pero no se puede concluir que sea por el efecto de la oxitocina, puede ser porque resulta más fácil dicha tarea después de repetirla varias veces. De hecho todos los grupos de tratamiento aumentan la puntuación en dicha comprensión, tanto con oxitocina como con placebo. Llegan a la conclusión de que la oxitocina incrementa la retención de la comprensión de la entonación emotiva de las frases porque los pacientes que recibieron primero placebo aumentan menos la puntuación cuando se les administra en segundo lugar oxitocina, que los pacientes que recibieron primero oxitocina y después placebo. Sin embargo el tiempo que transcurre desde que se les administra placebo hasta la administración de oxitocina es mucho mayor que el tiempo entre primera administración de oxitocina y administración de placebo en segundo lugar (media de 16.07 días, SD= 14.26 días), con lo cual es normal que a esos pacientes les cueste más recordar la dinámica y resultados del test⁴⁸.

Dos estudios evalúan el efecto de la melatonina en los hábitos de sueño de autistas. Uno de ellos describe que después de tomar tratamiento la media de latencia de sueño es menor, la media del número de veces que se despiertan los niños por noche también es menor y la media de horas

de sueño es mayor⁴⁹. Sin embargo no realizan ninguna prueba estadística de comparación de medias, con lo cual no se puede concluir que haya una relación causal entre melatonina y mejora de los hábitos de sueño de esos pacientes. Este estudio está incompleto, no se ha realizado un análisis estadístico inferencial, sólo un análisis descriptivo, sus resultados no son concluyentes. Además de esto hay que tener en cuenta otras deficiencias metodológicas como es el pequeño tamaño muestral y pérdidas de pacientes que no se tienen en cuenta en el análisis. El segundo estudio⁵⁰ también describe mejoras en los hábitos del sueño de niños autistas. A la hora de interpretar estos resultados hay que tener en cuenta la posible presencia de sesgos. Factores que influyen en la calidad de este estudio sería la ausencia de aleatorización y de grupo control; se trata de un “estudio experimental antes-después” que compara los resultados antes y después del tratamiento en los mismos pacientes. Esta circunstancia impide controlar la presencia de otros factores que puedan influir en el resultado del estudio, como el efecto placebo, o la historia natural de la enfermedad. La medición de los resultados no es objetiva, la realizan los padres llenando un cuestionario, sumando a esto la ausencia de enmascaramiento, puede provocar que la valoración de los resultados se vea influida por el conocimiento del tratamiento de sus hijos (melatonina o placebo). En los dos estudios se aplica como tratamiento melatonina, pero también se dan a los padres una serie de pautas de comportamiento que podrían influir en los resultados, mejorándolos como consecuencia de la práctica de unos hábitos saludables que favorecen la actividad de dormir en los niños. Los efectos observados en el estudio se producen con la combinación de melatonina y terapia del comportamiento. Por todo esto no se pueden establecer recomendaciones concluyentes sobre este tratamiento.

En general se observa una deficiente calidad metodológica en los estudios revisados. La evaluación de este tipo de tratamientos se debe realizar mediante ensayos clínicos aleatorizados, controlados y doble ciegos. Este es el diseño de estudio necesario para poder concluir si estos tratamientos tienen algún efecto sobre los pacientes, y asegurarse de que el efecto encontrado se debe al tratamiento y no a otros factores. Si no se controlan esos factores en el diseño y la realización de los estudios no puede concluirse que los efectos observados se deban al tratamiento. Esta es la principal carencia de los estudios revisados en este informe. No se ha podido demostrar que los tratamientos evaluados sean eficaces en la mejoría de los síntomas del trastorno de espectro autista.

Conclusiones y recomendaciones

La revisión de la evidencia científica disponible sobre suplementos nutricionales en el TEA y la evaluación de la calidad de los estudios muestran que no se ha demostrado la eficacia de estos tratamientos. No se puede recomendar la utilización de estos suplementos para el tratamiento del TEA. Se requieren ECA doble ciego, realizados con elevada calidad metodológica para poder evaluar la eficacia y seguridad de cada uno de los suplementos nutricionales en el TEA.

Anexo I. Resumen del protocolo DAN

Las recomendaciones terapéuticas que se describen en este documento se fundamentan en desequilibrios bioquímicos y metabólicos que sufren los pacientes con TEA. Estos tratamientos consisten en el aporte a la dieta de los niños autistas de suplementos nutricionales como vitaminas, aminoácidos, proteínas, minerales, bajo la hipótesis de que así se fomentará la recuperación del equilibrio metabólico, ayudando a la mejoría de algunos síntomas desarrollados por el déficit en el organismo de dichas moléculas. También se describen recomendaciones sobre ciertas sustancias que se deben evitar en la dieta de los pacientes porque causarían la formación de sustancias tóxicas que provocan algunos síntomas (azúcares refinados, aditivos, gluten, caseína). Otras terapias descritas en ese documento son la administración de secretina, metionina, prebióticos o la quelación^{6, 51}.

Tratamiento con secretina

La secretina es una hormona de la familia de hormonas cerebrales. Se piensa que actúa como un neuropéptido activando el cerebro. En una serie de casos se describe la remisión de síntomas de autismo en 3 niños a los que se realizó una endoscopia gástrica utilizando una infusión de secretina. Esto provocó que se administrara secretina a miles de autistas con la idea de curación.

Tratamientos inmunológicos

Hay teorías sobre la posible relación de factores inmunológicos con algunos casos de autismo. Se basan en la suposición de que los síntomas del autismo se deben a lesiones cerebrales secundarias a respuestas inmunológicas a infecciones o autoinmunidad, deficiencia inmune primaria o deficiencia inmune secundaria. Aunque la evidencia sobre la relación entre autismo y deficiencias inmunológicas no es consistente actualmente, de estas hipótesis han surgido algunas de las terapias alternativas que se emplean en el autismo.

Restricciones dietéticas: Se ha visto que algunos autistas tienen alergias a distintos alimentos, por lo que se propone una terapia en la que se evita el consumo de esos alimentos, con el fin de mejorar los síntomas de comportamiento de los enfermos.

Inmunoglobulinas intravenosas: Se utilizan en enfermedades en las que hay una alteración de la inmunidad.

Agentes antivirales: Una de las teorías propuestas sugiere que en algunos casos la causa del autismo sea algún virus. Por ello se propone la administración de antivirales. La administración crónica de antivirales puede tener efectos adversos, como la supresión de la médula ósea, náusea, dolor de cabeza, vértigo, depresión, dolor abdominal.

Quelación

Hay hipótesis de que los autistas acumulan metales pesados, como es el caso del mercurio. Se ha pensado que el timerosal contenido en algunas vacunas, fuente de mercurio, podría ser causa de síntomas de autismo en niños. Parece que no se ha probado esa relación. Aún así se están utilizando agentes quelantes como el ácido dimercaptosuccínico, o quelantes naturales como suplementos de fibra dietética, antioxidantes. No se ha evaluado este tipo de terapia.

Tratamientos gastrointestinales

Se piensa que los autistas tienen una mayor frecuencia de síntomas relacionados con el tracto gastrointestinal, como diarrea, constipación, reflujo gastroesofágico. Aunque no hay datos epidemiológicos que abalen este dato. En este sentido se han desarrollado algunas terapias dietéticas y métodos dirigidos a la alteración de la función intestinal.

Enzimas digestivas: Dentro de las disfunciones gastrointestinales se describe una mala absorción y una digestión incompleta de proteínas, por ello se utiliza la administración de enzimas digestivas.

Probióticos, antifúngicos, dieta sin levaduras: Hay otra teoría sobre la proliferación de levaduras intestinales en los autistas (sobre todo Cándida), secundaria al uso de antibióticos, o a la ingesta de azúcares refinados que incrementan el crecimiento de levaduras. No hay evidencia. Por ello se utiliza la administración de agentes antifúngicos, tienen efectos secundarios, probióticos como acidóphilus y lactobacillus, y dieta sin sustrato que aumente la proliferación de levaduras.

Dieta sin gluten ni caseína: La aplicación de una dieta sin gluten ni caseína es una de las terapias alternativas más extendidas en el tratamiento de los síntomas del autismo. Se basa en la asunción de que los autistas tienen un intestino hiperpermeable que asociado a la incompleta digestión de las proteínas provoca la absorción de péptidos que alcanzan el SNC actuando como opiáceos endógenos.

En esta población la selectividad en la dieta es muy común, por lo que evitar el consumo de leche (fuente de Ca, vitamina D y proteínas) puede afectar al estado nutricional de los niños.

Dieta de carbohidratos específica: Debido a la disfunción gastrointestinal de estos pacientes, se ha desarrollado otra dieta en la que se utilizan carbohidratos de tamaño molecular pequeño (monosacáridos) que no requieren romperse para su digestión.

Antibióticos: Se sugiere que una alteración de la flora intestinal puede desencadenar síntomas de autismo, debido a la provocación de síntomas neurológicos por toxinas o por la alteración de la integridad del revestimiento intestinal. Por ello se ha utilizado la administración de antibióticos en estos casos, como la vancomicina.

Administración de suplementos nutricionales

Se propone la administración de suplementos como vitaminas, minerales, y otras sustancias naturales con el propósito de mejorar la función neurotransmisora mediante el aumento de la disponibilidad de sustratos y cofactores y/o compensar supuestos déficits bioquímicos que podrían causar autismo.

Vitamina C: Importantes funciones incluyendo cofactor en la conversión de tirosina a dopamina, triptófano a 5-HT, antioxidante en la regulación de la función de inmunidad celular. Pocos efectos adversos, diarrea, piedras en riñón.

Ácido fólico: Proporcionaría sustrato adicional como cofactor en reacciones de metilación en la síntesis y metabolismo de catecolamina.

Vitamina B6 y magnesio: Combinación muy utilizada como suplemento en el autismo. La vitamina B6 actúa como cofactor en la conversión de dopamina a norepinefrina, y del triptófano a serotonina, aumentando los niveles de serotonina. También tiene un papel en la síntesis de

otros neurotransmisores incluyendo las aminas biogénicas (dopamina, serotonina, histamina, norepinefrina y epinefrina) y GABA.

Vitamina B12: Se sugiere que en niños con autismo hay estrés oxidativo secundario a anormalidades metabólicas. Un posible causante del deterioro del desarrollo neuronal en el autismo podría ser la alteración de la defensa antioxidante que provoca que el paciente tenga menor capacidad de desintoxicación de mercurio y otros contaminantes ambientales.

Dimetilglicina (DMG): Suplemento muy utilizado en autismo. Se metaboliza en hígado dando glicina y neurotransmisores excitantes, también se ha sugerido que pueda tener una acción de potenciador inmune.

Triptófano y tirosina: El triptófano es un aminoácido precursor de serotonina. La tirosina es precursor de catecolaminas (dopamina, norepinefrina y epinefrina).

Ciproheptadina: Antihistamínico, antagonista de receptores 5-HT2, con actividad antipsicótica. Se describe un mayor nivel de 5-HT en sangre, debido a un incremento en los niveles de serotonina en plaquetas.

D-Cicloserina: Antibiótico, agonista parcial de receptores de N-metil-D-aspartato glutamato. Se ha relacionado el receptor GABA y el sistema GABA con la fisiopatología del autismo. Se ha utilizado en esquizofrenia.

Carnosina: Es un dipéptido, que presumiblemente actúa en los receptores GABA en el lóbulo frontal. GABA es un neurotransmisor inhibidor en el cortex cerebral.

Infusión de oxitocina: Miembro de una familia de neuropéptidos de la glándula pituitaria posterior. Tiene efectos cognitivos, sobre el comportamiento y sociales. Se ha visto que los niños con autismo tienen bajos niveles plasmáticos de oxitocina y oxitocina atípica.

Omega-3 y ácido graso poliinsaturado (PUFA): En teoría estos ácidos grasos esenciales tienen un papel importante como precursores de segundos mensajeros como prostaglandinas, prostaciclinas y leucotrienos, además de formar parte de lípidos estructurales de las membranas celulares.

Anexo II. Tablas de evidencia científica (estudios incluidos)

Estudio	Ratliff-Schaub 2005
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado, cruzado, controlado con placebo. Doble ciego Aleatorización mediante tabla de números aleatorios Grupo 1: 4 semanas secretina + 6 semanas de lavado + 4 semanas placebo Grupo 2: 4 semanas placebo + 6 semanas de lavado + 4 semanas secretina
Seguimiento	4 semanas Se miden los resultados con el test antes del tratamiento y una vez a la semana durante las 4 semanas de tratamiento o placebo 2 niños dejan el estudio, uno en el grupo placebo y uno en el grupo experimental
Tamaño muestral	17
Tratamiento	Secretina transdermal Ungüento: 2 unidades clínicas (UC) de secretina sintética por kg de peso. 10 mL de Dimetyl sulfóxido por 1000 UC de secretina. Excipientes: palmitato de isopropilo, lecitina de soja granular, pluronic F127, hidroxitolueno butilado y propilenglicol Placebo: Sólo los excipientes Crema aplicada en la espalda
Características de los pacientes	Criterios inclusión: Autismo o trastorno generalizado del desarrollo no especificado, diagnosticado según la 4 ^a edición del Diagnostic and statistical manual of mental disorders (American Psychiatric Association, 1994). 4,5-9,8 años de edad. 8 niños con medicación adicional Criterios de exclusión: historia reciente de pancreatitis aguda, sensibilidad al dimetilsulfóxido, uso de secretina durante el año anterior al inicio del estudio
Variables de resultado	Dominios: conversación/lenguaje/comunicación, sociabilidad, sensorial/ conciencia cognoscitiva, salud/físico/comportamiento
Instrumento para evaluación de resultados	Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC). Cumplimentado por los padres y algunos dominios por profesores también
Resultados	ATEC total: sin diferencias significativas entre secretina y placebo, en la disminución de la puntuación media: 8,2 vs 4,4, p=0,1319 Conversación: p=0,9276 Sociabilidad: p=0,0577 Sensorial: p=0,1940 Salud: p=0,4377 Estratificando por: niños con/sin diarrea, niños con/sin otra medicación, sólo hay diferencias significativas en la conversación en niños sin otra medicación (p=0,0479) Complicaciones: Incremento de la actividad, irritabilidad, modificaciones en el patrón de sueño, quemazón cutánea
Comentarios sobre la calidad del estudio	No explican cálculo de tamaño muestral. Pequeño tamaño muestral. No tienen en cuenta en el análisis a los 2 niños que dejaron el estudio. Algunos niños en tratamiento con otras medicaciones durante el estudio, podría ser un factor que influya en los resultados

Estudio	Adams 2004
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado (no describe el método de aleatorización), controlado con placebo, doble ciego (pacientes, padres y médicos), cruzado
Seguimiento	3 meses de tratamiento y seguimiento 5 pacientes abandonaron el estudio antes del final. Describe las causas, no relacionadas con el tratamiento
Tamaño muestral	25 Finalizan el estudio 20
Tratamiento	Suplemento multivitaminas/minerales Formulación Spectrum Support II (SSII). Dosificación creciente a lo largo del estudio No describe otros tratamientos que puedan estar recibiendo los pacientes, únicamente se utiliza como criterios de inclusión la no modificación de los tratamientos durante el estudio
Características de los pacientes	9 con placebo (8 niños, 1 niña, edad media 5 años y 5 meses, 6 con autismo, 3 con trastorno generalizado del desarrollo no especificado) 11 con tratamiento (10 niños y 1 niña, edad media 5 años y 2 meses, 9 con autismo y 2 con trastorno generalizado del desarrollo no especificado) Diagnosticados por psiquiatra o pediatra, sin modificaciones en el tratamiento en los 2 meses previos, sin ningún tratamiento previo con suplementos vitamínicos/minerales diferentes a los suplementos para niños estándares
Variables de resultado	Sueño, síntomas gastrointestinales, lenguaje receptivo, comportamiento general, contacto visual, lenguaje expresivo, sociabilidad, estado global
Instrumento para evaluación de resultados	Cuestionario de impresión global, llenado por los padres al final del tratamiento, basado en una escala en la que puntúan los cambios observados en los niños
Resultados	Sólo encuentran diferencias estadísticamente significativas en el sueño y en síntomas gastrointestinales Efectos adversos: 2 niños (hermanos gemelos) con náuseas y vómitos, tomaban la dosis de tratamiento por la noche con el estómago vacío
Comentarios sobre la calidad del estudio	Tamaño muestral muy reducido. El instrumento utilizado para evaluar modificaciones clínicas en los pacientes no tiene rigor: no es un instrumento estandarizado, lo aplican los padres de los enfermos, con lo cual el resultado es muy subjetivo, únicamente se aplica después del estudio y no antes, para ver una modificación de las variables que se miden debería aplicarse antes y después del tratamiento

Estudio	Dosman 2007
Diseño	Serie de casos
Seguimiento	
Tamaño muestral	33

Tratamiento	Suplemento dietético con hierro Hierro elemental oral (6 mg/kg/día) (n=23), o preparado en polvo de hierro (60 mg/día) (n=10) Duración del tratamiento: 4-8 semanas (media= 7,2 semanas)
Características de los pacientes	27 niños, 6 niñas. Edad media 6 años y 6 meses (2 años y 8 meses – 10 años y 9 meses). Diagnosticados por el Autism Diagnostic Interview-Revised, Autism Diagnostic Observation Schedule y evaluación clínica
Variables de resultado	Hábitos de sueño (retraso en el sueño, sueño sin descanso, movimiento periódico de piernas durante el sueño)
Instrumento para evaluación de resultados	<i>Sleep Disturbance Scale for Children</i> (cogen el item Restless Sleep), <i>Periodic Leg Movements during Sleep Scale</i> , <i>Clinical Global Impression Scale</i>
Resultados	29% (7/24) presentaron mejores valores en el <i>Restless Sleep</i> , p =0,04 La aparición de retraso en el sueño (quedarse dormido más de media hora después de irse a la cama) no fue menos frecuente tras tratamiento, 35% (11/31) Los niños con puntuación media > 0,33 en la escala <i>Periodic Leg Movements during Sleep</i> (44%) no mejoraron con el tratamiento (38%; p=0,82) No se aprecian variaciones en el score de irritabilidad de la Clinical Global Impression Scale (de 1,19 al inicio del estudio a 1,0 al final (p=0,11)
Comentarios sobre la calidad del estudio	Sin grupo control, serie de casos

Estudio	Dolske 1993
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado asimétrico Grupo 1: 10 semanas con ácido ascórbico + 10 semanas ascórbico + 10 semanas placebo Grupo 2: 10 semanas con ácido ascórbico + 10 semanas placebo + 10 semanas ascórbico Después de las primeras 10 semanas de tratamiento se aleatorizan la mitad de los pacientes al grupo placebo
Seguimiento	30 semanas
Tamaño muestral	18
Tratamiento	Ácido ascórbico 8g/70kg/día, en pastillas de 500 mg, en 2 o 3 dosis separadas
Características de los pacientes	13 niños, 5 niñas. Edad (6-19 años). Diagnosticados con el criterio DMS-III-R Exclusión: intolerancia a la lactosa, déficit de ácido ascórbico. Reciben dieta estandarizada durante el estudio. 9 pacientes con neurolépticos durante el estudio, dosis estandarizada antes del estudio
Variables de resultado	5 subescalas: motor-sensorial, social, afectiva, respuestas sensoriales y lenguaje
Instrumento para evaluación de resultados	Ritvo-Freeman Real Life Rating Scale (R-F). Diseñado para observar el comportamiento en el medio natural. Investigadores observan a los pacientes y puntúan

Resultados	ANOVA: Se encontró Interacción significativa comparando la fase 2 y la 3, $F(1,16)=6,41$, $p=0,02$. En el paso de tratamiento a placebo empeora la puntuación en comportamiento, en el paso de placebo a tratamiento mejora. Evaluando las subescalas, se encontró la interacción significativa en la subescala sensorial-motor $F(1,16)=8,15$, $p=0,01$ Las diferencias en la puntuación entre grupo 1 y grupo 2 en el paso de tratamiento a placebo o a tratamiento (paso de fase 1 a 2), no fueron estadísticamente significativas
Comentarios sobre la calidad del estudio	Pequeño tamaño muestral. Todos los pacientes comienzan el estudio con tratamiento y después cambia sólo la mitad a placebo. No se mencionan períodos de lavado en los cambios de tratamiento. No se estudian posibles diferencias iniciales entre los dos grupos de pacientes (son pacientes heterogéneos)

Estudio	Bolman 1999
Diseño	ECA controlado con placebo, doble ciego No describe método de aleatorización
Seguimiento	14 semanas 2 semanas baseline + 4 semanas de tratamiento o placebo + 2 semanas de lavado + 4 semanas de placebo/tratamiento + 2 semanas baseline Completaron el estudio 8 pacientes, 1 parente abandonó el estudio y otro no recogió bien los datos
Tamaño muestral	10 No describen cómo han seleccionado esa muestra, probablemente no es aleatoria.
Tratamiento	Dimetilglicina Dosisificación: <ul style="list-style-type: none">• Menos de 70 libras, 1 pastilla/día de 125 mg• 70-120 libras, 2 pastillas/día de 125 mg• Más de 120 libras, 3 pastillas/día de 125 mg
Características de los pacientes	Hombres. Edad media 10,74 años (7 tienen menos de 10 y los otros tienen 13, 21 y 30 años). Diagnosticados de autismo por el criterio DSM-IIIR
Variables de resultado	Escala Campbell: Relación social, características del diálogo, actividad, afecto, movimientos anormales Checklist experimental: Diálogo, contacto visual, cooperación, entendimiento, atención, sueño, comportamiento extraño, enfados/rabietas, nivel de actividad y comportamiento global Escala individualizada: Atención, relaciones sociales, comportamiento sensorial-motor, lenguaje/ comunicación, habilidades de auto ayuda
Instrumento para evaluación de resultados	1. Campbell-NIMH 14-point Autism Rating Scale, recogida de una escala más grande, la Children's Psychiatric Rating Scale. Se graban en video los pacientes para medir con esa escala 2. Checklist experimental desarrollado por Rimland 3. Escala individualizada desarrollada por los autores con la colaboración de los padres de los pacientes

Resultados	<ol style="list-style-type: none"> 1. Escala Campbell: Sin diferencias significativas 2. Checklist experimental: No hubo diferencias significativas entre DMG y placebo, los resultados fueron peores con DMG 3. Escalas individualizadas: De 55 ítems 5 presentaron mejores resultados en el grupo con DMG, 14 peor resultado y 36 sin diferencias significativas <p>Conclusión: Los autores piensan que el tamaño muestral no era representativo, las dosis de DMG bajas, las medidas clínicas no sensibles</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>No describe método de aleatorización</p> <p>No describen cómo han seleccionado esa muestra, probablemente no es aleatoria</p>

Estudio	Kern 2001
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, doble ciego
Seguimiento	<p>4 semanas</p> <p>2 niños dejaron el estudio: 1 en el grupo tratamiento debido a efectos negativos de la dimetilglicina en el comportamiento (hiperactividad, agitación), 1 niño en el grupo placebo debido a lesiones con el envoltorio metálico de las pastillas</p> <p>4 niños no fueron examinados por el neurólogo por conflictos en la planificación</p>
Tamaño muestral	<p>39</p> <p>20 placebo, 19 dimetilglicina</p>
Tratamiento	<p>N,N-dimetilglicina</p> <p>1 pastilla de 125 mg (peso menor de 40 libras), 2 pastillas (41-70 libras), 3 pastillas (71-100 libras), 4 pastillas (101-130 libras) y 5 pastillas (más de 131 libras)</p> <p>Cada mañana, durante 4 semanas</p>
Características de los pacientes	Cumplen los criterios diagnósticos para autismo o trastorno generalizado del desarrollo, de acuerdo al <i>DSM-IV</i> . Heterogéneos clínicamente. 3-11 años de edad.
Variables de resultado	<p>VMBD: Evalúa rasgos relacionados con el autismo (ej. contacto visual, problemas al comer o dormir, atención, concentración, agresividad, ocupaciones peculiares, discurso extraño)</p> <p>ABC: Evalúa comportamiento inadaptado o inapropiado</p> <p>Evaluación neurológica: Alerta, duración del contacto visual, habilidad para seguir comandos verbales y no verbales, paso, fuerza, tono muscular</p>
Instrumento para evaluación de resultados	<p>Evaluación del comportamiento mediante dos instrumentos (n=37):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vineland Maladaptive Behavior Domain (VMBD) (es una sección del Vineland Adaptive Behavior Scales Survey Form) 2. Aberrant Behavior Checklist (ABC), Subescalas I a V. Diseñado para monitorizar efectos de los fármacos psicotrópicos en el comportamiento. Mide la severidad de problemas en el comportamiento 3. Evaluación neurológica por un neurólogo (n=33)

Resultados	Comportamiento: Todos los pacientes mostraron una mejoría ($F(4,32)=15,00, p<0,0005$). No se encontraron diferencias significativas entre grupo placebo y grupo de tratamiento ($F(4,32)=0,067, p<0,7967$) antes y después del tratamiento Complicaciones grupo placebo: 32%, grupo tratamiento: 16% Evaluación neurológica: La dimetilglicina no afectó al estado neurológico ($X^2 [1, N=33]=0.31, p<0.57$)
Comentarios sobre la calidad del estudio	No describe método de aleatorización No describen cómo han seleccionado esa muestra, probablemente no es aleatoria 7 niños con tratamientos farmacológicos antes y durante el estudio (los regímenes se mantuvieron constantes durante el estudio)

Estudio	Levine 1997
Diseño	Ensayo clínico controlado con placebo, cruzado. Doble ciego. No detalla si es aleatorizado. No detalla si la muestra es aleatoria
Seguimiento	8 semanas Pérdidas: 1 niño, no quiso seguir tomando la medicación
Tamaño muestral	10
Tratamiento	Inositol Dosis: 200 mg/kg A las 4 semanas se cambia la medicación (diseño cruzado). No menciona periodo de lavado
Características de los pacientes	Diagnosticados de autismo por el criterio DSM-IIIR. Edad media 5,6 años, SD: 3,2 años
Variables de resultado	Puntuación CARS, CGI y CONNERS
Instrumento para evaluación de resultados	Childhood Autism Rating Scale (CARS), clinical Global Impresión (CGI), Conners Parent-Teacher Questionnaire (CONNERS)
Resultados	No hubo diferencias significativas en la CARS, CGI o CONNERS Efectos secundarios sólo en grupo placebo: 1 náuseas, 1 disminución de apetito, 1 diarrea (se resolvieron al 5º día) Los autores discuten que las escalas utilizadas quizás no son muy sensibles para detectar mejorías concretas que pudiera producir el inositol
Comentarios sobre la calidad del estudio	No detalla si es aleatorizado. No detalla si la muestra es aleatoria No menciona periodo de lavado

Estudio	Danfors 2005
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, doble ciego (pacientes, evaluadores), cruzado
Seguimiento	12 meses, de los cuales el tratamiento dura 6 meses
Tamaño muestral	12
Tratamiento	Tetrahidrobiopterina Dosis: 3 mg/kg de peso, en cápsulas, 2 veces al día THB 6 meses + placebo 6 meses y al revés, sin periodo de lavado
Características de los pacientes	Diagnóstico de trastorno autista por el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, 3-7 años, sin asma ni epilepsia, puntuación IQ ajustada por edad de 30 o más en la Griffiths Developmental Scale, sin tratamiento farmacológico previo para el autismo, niveles cefalorraquídeos de tetrahidrobiopterina menores de 30 pmol/mL
Variables de resultado	Síntomas autistas (interacción social, deterioro en la comunicación y comportamiento estereotipado)
Instrumento para evaluación de resultados	Childhood Autism Rating Scale (CARS) (Cuanto más puntuación, síntomas más marcados)
Resultados	No hubo diferencias significativas entre THB y placebo en la puntuación total del CARS: a los 3 meses disminuyó en $1,8 \pm 3,0$ (media \pm SD) con THB y $1,1 \pm 4,6$ con placebo, en comparación con los valores iniciales. A los 6 meses disminuyó en $2,1 \pm 2,1$ con THB y $2,1 \pm 4,3$ con placebo En un análisis post hoc, categorizando los ítems de la escala CARS en diferentes grupos (interacción social, comunicación, comportamiento estereotipado) se observó que había diferencias significativas entre THB y placebo para la disminución de la puntuación en la categoría interacción social, a los 6 meses: $1,6 \pm 1,1$ con THB y $0,3 \pm 1,4$ con placebo
Comentarios sobre la calidad del estudio	No describe método de aleatorización Estudio Post-hoc no controla factores de confusión, utilizan subescalas no validadas

Estudio	Chez 2002
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado (no describen el método de aleatorización), controlado con placebo, doble ciego
Seguimiento	8 semanas
Tamaño muestral	N=31 (Carnosina n=14, placebo n=17.)
Tratamiento	L-Carnosina Dosis: 400 mg, oral, 2 veces/día 8 semanas de tratamiento

Características de los pacientes	<p>Criterios de inclusión: 3-12 años, diagnóstico de alteración de espectro autista (incluye alteración del desarrollo profunda o alteración autista, por el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV-revised)</p> <p>Edad media 7,45 años (3,2-12,5)</p> <p>No hubo diferencias estadísticamente significativas en las diferentes medidas realizadas al inicio, entre placebo y tratamiento, excepto en la subescala Comunicación de la escala William Autism Rating, en la que los niños del grupo de carnosina tenían mayor puntuación ($p=0,02$)</p>
Variables de resultado	<p>Lenguaje expresivo (Expressive One-Word Picture Vocabulary test), lenguaje receptivo (Receptive One-Word Picture Vocabulary test), puntuación de la severidad del autismo (Childhood Autism Rating Scale y Guilliam Autism Rating Scale), Impresión global clínica de cambio (Clinical Global Impression of Change)</p> <p>Miden estas variables al inicio y a las 8 semanas de tratamiento</p>
Instrumento para evaluación de resultados	Childhood Autism Rating Scale, Guilliam Autism Rating Scale, Expressive One-Word Picture Vocabulary test, Receptive One-Word Picture Vocabulary test, Clinical Global Impression of Change
Resultados	Los cambios ocurridos en el grupo del placebo, a las 8 semanas, no fueron estadísticamente significativos. En el grupo de carnosina se observaron cambios significativos entre el inicio del estudio y las 8 semanas de duración en los tests Receptive One-Word Picture Vocabulary ($p=0.01$), Gilliam Autism Rating Scale ($p=0.01$ para datos crudos y después de ajustar por edad) (y en sus 3 subescalas de comportamiento ($p=0.04$), socialización ($p=0.01$) y comunicación ($p=0.03$))
Comentarios sobre la calidad del estudio	No describen el método de aleatorización. Los test estadísticos que utilizan en el estudio sólo determinan si el cambio en las puntuaciones de las escalas, desde el inicio del estudio hasta las 8 semanas de seguimiento, fueron significativos dentro de cada grupo de tratamiento, pero no comparan los resultados entre el grupo placebo y el grupo de carnosina. De esta manera se observa que en el grupo de la carnosina los cambios en algunas escalas son significativos, pero al no compararse con el grupo placebo no se puede concluir que esos cambios se deban a la carnosina y que haya diferencias significativas entre placebo y carnosina en los resultados obtenidos

Estudio	Lonsdale 2002
Diseño	Estudio piloto – serie de casos
Seguimiento	60 días
Tamaño muestral	N=10
Tratamiento	<p>Tiamina</p> <p>Tiamina tetrahidrofurfuril disulfido. Vía rectal (supositorios). 50 mg, 2 veces al día</p> <p>Duración tratamiento: 60 días</p> <p>Permitido continuar tratamientos previos</p>
Características de los pacientes	(8 niños, 2 niñas), 3-8 años de edad. Diagnosticados con autismo por especialista y posteriormente mediante formulario E2
Variables de resultado	Conversación, sociabilidad, conocimiento sensorial/cognitivo, comportamiento

Instrumento para evaluación de resultados	Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), llenado por los padres al inicio y al final del estudio (60 días)
Resultados	Mejoran las puntuaciones ATEC en 8/10 pacientes Efectos adversos: olor fuerte en orina, sudor y heces. Rash perianal irritante (2/10), inquietud
Comentarios sobre la calidad del estudio	Serie de casos, sin grupo comparativo, por lo que los efectos observados no se pueden atribuir únicamente al tratamiento en investigación. Además se comenta en la metodología que los niños con tratamientos previos continúan con ellos, sin especificar cuales son esos tratamientos, podrían influir en los resultados. Tamaño muestral pequeño. No calculan significación estadística ni intervalos de confianza (no hacen inferencia estadística). Los cuestionarios utilizados para evaluar un cambio clínico en los pacientes los llenan los padres, sujeto a subjetividad y efecto placebo Nivel de evidencia bajo

Estudio	Ramaackers 2003
Diseño	Serie de casos
Seguimiento	
Tamaño muestral	N=4
Tratamiento	Ácido fólico y Vitamina b12 Ácido fólico, oral, 0.8-1.3 mg/kg/día, combinado con 1 mg de vitamina B12, tres veces a la semana
Características de los pacientes	Niñas con síndrome de Rett
Variables de resultado	Se analizan los niveles de aminas biogénicas, folato y metabolitos intermediarios. También realizan un estudio de las proteínas que se unen al folato y un análisis de dos genes
Instrumento para evaluación de resultados	No describen el uso de ninguna herramienta objetiva y estandarizada para medir los resultados clínicos que describen en el estudio
Resultados	Mejoría en el contacto social, reconocimiento de personas, aumento del interés por lo que les rodea (ven la tele 30 min). Mejoría en la motilidad, mejoría de los ataques epilépticos en 3 pacientes. En el 4º empeoran los ataques epilépticos, no mejora el contacto social, y en cuanto a la motilidad intenta agarrar objetos
Comentarios sobre la calidad del estudio	Tamaño muestral muy pequeño. No se compara con grupo control. Los resultados no son cuantificables, no se miden con herramientas objetivas, estandarizadas. La dosificación del medicamento difiere entre los pacientes. La evidencia que aporta no tiene suficiente validez, los resultados no se pueden asociar al tratamiento. Sería necesario realizar un estudio controlado, con herramientas objetivas y estandarizadas para evaluar los resultados del tratamiento en un número mayor de pacientes

Estudio	Ormazabal A 2005
Diseño	Serie de casos
Seguimiento	
Tamaño muestral	6
Tratamiento	Se administra ácido fólico a 6 pacientes (0.5-1.5 mg/kg/día). Estos pacientes estaban tomando medicamentos para la epilepsia
Características de los pacientes	Mujeres, edad media 11 años (2-23 años). Con síndrome de Rett, diagnosticado de acuerdo a criterios de Baden-Baden, y con niveles de metiltetrahidrofolato en líquido cefalorraquídeo inferiores al rango inferior de un grupo control Criterios de exclusión: alteración en folato, aminas biogénicas o metabolismo de la uterina, errores innatos del metabolismo energético e intermedio, anormalidades neurológicas o alteraciones del movimiento, meningitis o otras enfermedades infecciosas
Variables de resultado	Examen neurológico, contacto social, funciones motoras, presencia de movimientos estereotipados, control de la epilepsia, control de electroencefalograma Análisis bioquímicos
Instrumento para evaluación de resultados	No describen ningún instrumento de medida para las variables clínicas
Resultados	En todos los casos los padres informaron de mejorías en el contacto social y problemas de comportamiento, y una disminución en los movimientos estereotipados de "lavado de manos". En 2 pacientes con ataques resistentes de epilepsia se controló la epilepsia, en 1 disminuyeron los ataques. Los electroencefalogramas de estos 3 presentaron mejorías. Los otros 3 pacientes que tenían la epilepsia controlada, continuaron estables durante el año de tratamiento con ácido polínico. Los EEG de 2 permanecieron estables y el otro presentó mejorías
Comentarios sobre la calidad del estudio	Serie de casos, no comparan con placebo. No se indica que se hayan utilizado herramientas para evaluar los resultados. Los resultados no se cuantifican ni se miden mediante una herramienta objetiva, únicamente se basan en las percepciones, opiniones de padres y profesores de los pacientes. Las pacientes tomaban medicación antiepileptica durante el estudio. La evidencia que aporta este estudio no tiene validez, sería necesario realizar un estudio controlado, con herramientas objetivas y estandarizadas para evaluar los resultados del tratamiento

Estudio	Politi P 2008
Diseño	Estudio cuasiexperimental pre-post
Seguimiento	Tres períodos de 6 semanas. (1º sin tratamiento, 2º con tratamiento, 3º sin tratamiento)
Tamaño muestral	19
Tratamiento	Ácidos grasos Omega-3 2 cápsulas de gelatina con suplementos de aceite de pescado, contienen 0,93 g de ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido dosahexanoico (DHA) Co-tratamiento: 2 suplementos multiminerales y multivitaminas con 5 mg de vitamina E

Características de los pacientes	Adultos (15 hombres, 4 mujeres), 18-40 años edad (media:28,9, SD: 4,9 años) Trastorno autista severo, CARS> 40 Criterios de inclusión: Diagnóstico confirmado con DSM-IV-texto revisado, retraso mental moderado a severo, historia de comportamiento mal adaptado severo, sin contraindicaciones médicas
Variables de resultado	Puntuación de gravedad en el cuestionario Rossago Behavioral
Instrumento para evaluación de resultados	Rossago Behavioral Checklist Cuestionario ad-hoc, cumplimentado por los cuidadores. 22 ítems centrados en problemas del comportamiento Se calcula la media de la puntuación para cada periodo de 6 semanas (antes, durante y después del tratamiento)
Resultados	No hay diferencias estadísticamente significativas entre la media de puntuación de severidad antes y durante el tratamiento (18,73, SD=13,06 vs 19,75, SD= 11,58); p=0,054 El tratamiento no demostró ninguna tendencia en los comportamientos aberrantes autistas, ni en los relacionados con hiperactividad. Las posibles fluctuaciones observadas en la puntuación se deben al azar, no al tratamiento
Comentarios sobre la calidad del estudio	Pequeño tamaño muestral. Escala utilizada para evaluar resultados no validada. No hay aleatorización ni cegamiento

Estudio	Meguid NA 2008
Diseño	Ensayo cuasiexperimental pre-post
Seguimiento	
Tamaño muestral	30 niños autistas 30 niños sanos control (sólo se utilizan los controles para comparar los niveles de ácidos grasos en sangre antes del tratamiento)
Tratamiento	Efalex® Ác. Omega 3 y Omega 6 1 cápsula contiene: 60mg ác. Docosahexanoico, 12mg ác. Gamma-linoleico, 13 mg ac. Eicosapentanoico, 5 mg ac. Araquidonico. Vitamina E 2 cápsulas, 2 veces al día 3 meses de tratamiento
Características de los pacientes	18 niños, 12 niñas, 3-11 años de edad. Diagnóstico basado en el Diagnostic and Statistical Manual for Mental Retardation (DSM IV) y el CARS. Niños seleccionados entre los pacientes de una clínica
Variables de resultado	Variación en la puntuación CARS (comportamiento autista)
Instrumento para evaluación de resultados	CARS

Resultados	10/30 niños (33,3%) no presentan mejorías en su comportamiento autista, estadísticamente significativas. 20/30 niños (66,6%) presentan mejorías estadísticamente significativas. CARS antes de tratamiento= 39,5, SD: 3,86, CARS después de tratamiento = 32,7, SD: 3,37; p<0,0001 Se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre los niveles de DHA y la puntuación CARS antes del tratamiento (no dan datos en los niños que sí presentaron mejoría post tratamiento)
Comentarios sobre la calidad del estudio	Sin aleatorización, sin enmascaramiento. La herramienta utilizada para medir el resultado (CARS) puede ser subjetiva y no se ha desarrollado para evaluar el cambio

Estudio	Hollander E 2003
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado (no describe método), doble ciego, comparan con placebo
Seguimiento	Durante la infusión continua de oxitocina: 60, 120, 180, 240 minutos
Tamaño muestral	15
Tratamiento	Oxitocina Infusión continua de oxitocina sintética/placebo durante 4 horas. A las 2-3 semanas infusión del tratamiento opuesto
Características de los pacientes	Edad media: 32,9 años (19,4-55,6). 14 hombres, 1 mujer Autismo: n=6, Asperger: n=9. Diagnosticados con DSM-IV, Autism Diagnostic Interview-Revised. Sin otra medicación desde al menos 2 semanas antes del estudio
Variables de resultado	Frecuencia de comportamientos repetitivos: Necesidad de conocer, repeticiones, ordenaciones, necesidad de hablar/preguntar, autolesiones, tocar
Instrumento para evaluación de resultados	Desarrollado por los autores en otro estudio. Mide la frecuencia con la que aparecen los comportamientos repetitivos, con una escala ordinal de 4 puntos
Resultados	Reducción de los comportamientos repetitivos significativamente mayor después de oxitocina en comparación con placebo (interacción medicamento x tiempo: F=3,487, df=4,52, p=0,027) Efectos adversos oxitocina: somnolencia, ansiedad, depresión, dolor de cabeza, dolor de espalda, hormigueo, agitación, retortijones de estómago, temblores, enuresis
Comentarios sobre la calidad del estudio	Tamaño muestral pequeño. No describen cálculo del tamaño muestral. No describen método de aleatorización, ni método de enmascaramiento. Instrumento utilizado para evaluar los resultados no está clara su validación (describen una validación pero no dan referencias ni describen el proceso). Este instrumento se ha desarrollado para evaluar la gravedad de los comportamientos repetitivos autistas, no para evaluar un cambio en ellos. Únicamente quieren estudiar el papel de la oxitocina en el autismo, su relación con los comportamientos repetitivos autistas, pero no probar un efecto terapéutico, pues no tienen instrumento de medida para evaluar un cambio en el comportamiento en tan poco tiempo (4 horas)

Estudio	Hollander E 2007 (mismo estudio que Hollander 2003)
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, cruzado, doble ciego El mismo grupo recibe de manera aleatorizada placebo o oxitocina (la mitad placebo y la otra mitad oxitocina) y otro día reciben el tratamiento opuesto
Seguimiento	4 horas, durante la infusión del medicamento
Tamaño muestral	15
Tratamiento	Infusión continua de oxitocina sintética (pitocin)/placebo durante 4 horas
Características de los pacientes	Edad media: 32,9 años (19-56). 14 hombres, 1 mujer Autismo: n=6, Asperger: n=9. Diagnosticados con DSM-IV, y Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) para confirmar el diagnóstico. Sin otra medicación desde al menos 2 semanas antes del estudio
Variables de resultado	Comprensión del diálogo afectivo
Instrumento para evaluación de resultados	Se pone una grabación al paciente, en la que se oyen 4 frases sencillas entonadas de 4 maneras (tristeza, alegría, enfado, indiferente). Los pacientes deben contestar cual de las 4 emociones corresponden a cada entonación-frase
Resultados	Se observa una interacción significativa del tiempo x tratamiento x orden (tratamiento primero, placebo primero, tratamiento segundo, placebo segundo) para la comprensión del diálogo afectivo
Comentarios sobre la calidad del estudio	Bajo tamaño muestral. El tiempo que transcurre desde que se les administra placebo hasta la administración de oxitocina es mucho mayor que el tiempo entre primera administración de oxitocina y administración de placebo en segundo lugar (media de 16.07 días, SD= 14.26 días)

Estudio	Garstang J 2006
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado, cruzado, doble ciego Aleatorización con tablas de números aleatorios. No describen si hubo ocultación de la asignación
Seguimiento	4 semanas
Tamaño muestral	11 7 niños, 4 niñas. Edades (5-15 años), media: 8,63 años El análisis de los datos se hace sólo en 7
Tratamiento	Melatonina 5mg Placebo Se dan a los padres algunas indicaciones sobre comportamientos durante la hora de dormir
Características de los pacientes	Niños con trastornos de espectro autista y con dificultades para dormir por la noche. Criterio diagnóstico: dificultad en la comunicación verbal y no verbal, dificultades con la interacción social, ausencia de imaginación
Variables de resultado	Latencia del sueño, número de veces que se despierta por noche, tiempo de sueño total

Instrumento para evaluación de resultados	Tarjetas que llenan los padres cada día
Resultados	(Baseline vs placebo vs melatonina). Media (IC95%) Latencia del sueño (h): 2,60 (2,28-2,93) vs 1,91 (1,78-2,03) vs 1,06 (0,98-1,13) Número de veces que se despierta por noche: 0,35 (0,18-0,53) vs 0,26 (0,20-0,34) vs 0,08 (0,04-0,12) Tiempo de sueño total (h): 8,05 (7,65-8,44) vs 8,75 (8,56-8,98) vs 9,84 (9,68-9,99)
Comentarios sobre la calidad del estudio	No describen si hay ocultación de la asignación. Muchas pérdidas (4/11). No hacen análisis por intención de tratar, las pérdidas no se contabilizan en el análisis ya que no tenían datos de sus resultados Tamaño muestral muy pequeño El análisis de los datos es descriptivo, sólo describen las medias e intervalos de confianza obtenidas en cada momento (inicial, después de tratamiento y después de placebo) sin utilizar test estadísticos para compararlas. No se puede concluir que las diferencias se deban al tratamiento y no al azar

Estudio	Giannotti F 2006
Diseño	Estudio experimental sin grupo control
Seguimiento	2 años? 7 meses En algunos casos 12 y 24 meses
Tamaño muestral	29 25 niños, 4 niñas. 2,6-9,6 años de edad; media: 4,6 años, SD: 2,2 Se pierden 9 pacientes (31%)
Tratamiento	Melatonina oral de liberación controlada 3mg: 1 mg de liberación rápida y 2 mg liberación controlada (libera melatonina pura durante 6 horas). Una vez al día antes de dormir. Posibilidad de variaciones en dosis. Tratamiento durante 6 meses y en algunos casos se prolongó a 12 o 24 meses Se podía aumentar la dosis a criterio de los padres (máx. 4 mg en niños <4 años, 6 mg en niños >4 años) Se dan a los padres algunas indicaciones sobre comportamientos durante la hora de dormir
Características de los pacientes	Niños con autismo diagnosticado clínicamente con el criterio DSM-IV y con puntuación >29,5 en el Childhood Autism Rating Scale (CARS) y con alteraciones en el sueño (tarde mucho en dormirse, se despierta muchas veces por la noche, se despierta muy pronto por la mañana). Sin otras patologías asociadas (ej. epilepsia), sin otros medicamentos 6 meses antes
Variables de resultado	Primaria: Variación en la puntuación total en el CSHQ Secundaria: Variación en el análisis del diario de sueño (sleep diary)

Instrumento para evaluación de resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ), cubierto por los padres. Detecta problemas del sueño • Sleep diary: Diario donde los padres recogen cada día sucesos relacionados con el sueño de los niños • Análisis hematológico y bioquímico, para efectos adversos
Resultados	<p>20 niños completaron el estudio (4 incumplimiento terapéutico, 5 pérdidas de seguimiento, no relacionados con efectos adversos)</p> <p>Puntuación CSHQ disminuye con melatonina: puntuación total inicial: 65,5 (SD= 9), a los 6 meses 43,7 (SD=5,2), 1 mes después de retirada del medicamento 60,5 (SD=9,7) $p<0,001$. En 16 pacientes que continuaron tratamiento 1 y 2 años: 63 vs 44 vs 44,7, $<0,001$</p> <p>Sleep diary: Hora de ir a dormir 23:15 (SD=0,73), 21:45 (SD=0,49) a los 6 meses, $p<0,001$. Hora de levantarse: 7:15 (0,90), 7:30 (0,50) a los 6 meses. $P >0,05$</p> <p>Duración del sueño (min): 440 (94), 580 (43) a 6 meses, $<0,001$</p> <p>Dormir con padres (%): 60 vs 15 a los 6 meses, $<0,001$</p> <p>Presencia de padres al acostarse (%): 65 vs 10 a 6 meses, $<0,001$</p> <p>CARS: No se modifica la puntuación de este test con melatonina. 40,5 vs 41 a 2 años</p> <p>No se observan efectos secundarios</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>No hay aleatorización, no hay grupo control ni intervención de comparación (ensayo antes-después, compara con los mismos pacientes antes del tratamiento), no hay enmascaramiento. A los niños se les aplica como tratamiento melatonina, pero también se dan una serie de pautas de comportamiento para el sueño que podrían influir en los resultados. La medición de los resultados no es objetiva, la realizan los padres</p>

Bibliografía

1. World Health Organisation. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research. Geneva: World Health Organisation, 1993.
2. Williams KW, Wray JJ, Wheeler DM. Secretina intravenosa para el trastorno del espectro autista (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
3. López-Ibor JJ, Valdés M, editores. DMS-IV-TR-AP. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. Atención Primaria. Barcelona: Masson; 2004.
4. Moeschler, J., Gibbs, E., & Graham, J., Jr. (1990). A summary of medical and psycho-education aspects of Rett Syndrome. Lebanon, NH: Clinical Genetics and Child Development Center.
5. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos del Espectro Autista en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos del Espectro Autista en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS Nº 2007/5-3.
6. Pangborn J, MacDonald Baker S. Autism: Effective biomedical treatments. Have we done everything we can for this child? September 2005 Edition: San Diego: Autism Research Institute; 2005.
7. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1993;270(21):2598-601.
8. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1994;271(1):59-63.
9. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. How to use an overview. JAMA 1994;272(17):1367-71.
10. Horvath K, Stefanotos G, Sokolski KN, Wachtel R, Nabros L, Tildon JT. Improved social and language skills after secretin administration in patients with autistic spectrum disorders. Journal of the Association for Academia. Minority Physicians 1998;9(1):9-15.
11. Sturmey P. Secretin is an ineffective treatment for pervasive developmental disabilities: a review of 15 double-blind randomized controlled trials. Res Dev Disabil 2005;26(1):87-97.
12. Carey T, Ratcliff-Schaub K, Funk J, Weinle C, Myers M, Jenks J. Double-blind placebo-controlled trial of secretin: effects on aberrant behavior in children with autism. Journal of Autism and Developmental Disorders 2002;32(3):161-167.

13. Chez M, Buchanan C, Bagan B, Hammer M, Mc Carthy K, Ovrutskaya I, et al. Secretin and autism: a two-part clinical investigation. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2000;30(2):87-94.
14. Coniglio S, Lewis J, Lang C, Burns T, Subhani-Siddique R, Weintraub A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of single-dose intravenous secretin as treatment for children with autism. *Journal of Pediatrics* 2001;138:649-55.
15. Corbett B, Khna K, Czapansky-Beilman, Brady N, Dropik P, Zelinsky Goldman D, et al. A double-blind, placebo-controlled cross-over study investigating the effect of porcine secretin in children with autism. *Clinical Pediatrics* 2001;40:327-331.
16. Dunn-Geier J, Ho H, Auersperg E, Doyle D, Eaves L, Matsuba C, et al. Effect of secretin on children with autism: a randomised controlled trial. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2000;42:796-802.
17. Kern J, Miller V, Evans P, Trivedi M. Efficacy of porcine secretin in children with autism and pervasive developmental disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2002;32(3):153-160.
18. Levy S, Souders M, Wray J, Jawad A, Gallagher P, Coplan J, et al. Children with autistic spectrum disorders. I:comparison of placebo and single dose of human synthetic secretin. *Archives of Disease in Childhood* 2003;88:731-736.
19. Molloy C, Manning-Courtney P, Swayne S, Bean J, Brown J, Murray D, et al. Lack of benefit of intravenous synthetic human secretin in the treatment of autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2002;32(6):545-551.
20. Owley T, McMahon W, Cook E, Laulhere T, South M, Mays L, et al. Multisite, double-blind placebo-controlled trial of porcine secretin in autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2001;40(11):1293-1299.
21. Roberts W, Weaver L, Brian J, Bryson S, Emelianova S, Griffiths A, et al. Repeated doses of porcine secretin in the treatment of autism: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2001;5:e71.
22. Sandler A, Sutton K, DeWeese J, Girardi M, Sheppard V, Bodfish J. Lack of benefit of a single dose of synthetic human secretin in the treatment of autism and pervasive developmental disorder. *New England Journal of Medicine* 1999;341:1801-6.
23. Sponheim E, Oftedal G, Helverschou S. Multiple doses of secretin in the treatment of autism: a controlled study. *Acta Paediatrica* 2002;91:540-545.
24. Unis A, Munson J, Rogers S, Goldson E, Osterling J, Gabriels R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of porcine versus synthetic secretin for reducing symptoms of autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2002;41(11):1315-1321.
25. Wray J, Wilkins-Shurmer A, O'Connor G, Knott H, Bint L, Gilroy A, et al. Lack of communication and behavioural response of children with autism from single dose of intravenous porcine secretin. Unpublished.

26. Ratliff-Schaub K, Carey T, Reeves GD, Rogers MA. Randomized controlled trial of transdermal secretin on behavior of children with autism. *Autism* 2005;9(3):256-65.
27. Nye C, Brice A. Tratamiento combinado con vitamina B6 y magnesio en el trastorno del espectro autista (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en:<http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
28. Tolbert L, Haigler T, Waits MM, Dennis T. Brief report: Lack of response in an autistic population to a low dose clinical trial of pyridoxine plus magnesium. *Journal of Autism and Developmental Disabilities* 1993;23(1):193-199.
29. Findling RL, Maxwel K, Scotese-Wojtila L, Husang J, Yamashita T, Wiznitzer M. High-dose pyridoxine and magnesium administration in children with autistic disorder: An absence of salutary effects in a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Autism and Developmental Disabilities* 1997;27(4):467-478.
30. Adams JB, Holloway C. Pilot study of a moderate dose multivitamin/mineral supplement for children with autistic spectrum disorder. *Journal of Alternative & Complementary Medicine* 2004; 10(6):1033-9.
31. Dosman CF, Brian JA, Drmic IE, Senthilselvan A, Harford MM, Smith RW, et al. Children with autism: effect of iron supplementation on sleep and ferritin. *Pediatr Neurol*. 2007 Mar;36(3):152-8.
32. Dolske MC, Spollen J, McKay S, Lancashire E, Tolbert L. A preliminary trial of ascorbic acid as supplemental therapy for autism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 1993;17(5):765-74.
33. Bolman WM, Richmond JA. A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial of low dose dimethylglycine in patients with autistic disorder. *Journal of Autism & Developmental Disorders* 1999;29(3):191-194.
34. Kern JK, Miller VS, Cauller L, Kendall R, Mehta J, Dodd M. Effectiveness of N,N-dimethylglycine in autism and pervasive development disorder. *Journal of Child Neurology* 2001;16(3):169-173.
35. Levine J, Aviram A, Holan A, Ring A, Barak Y, Belmaker RH. Inositol treatment of autism. *Journal of Neural Transmission* 1997;104(2-3):307-10.
36. Danfors T, von Knorring AL, Hartvig P, Langstrom B, Moulder R, Stromberg B, et al. Tetrahydrobiopterin in the treatment of children with autistic disorder: a double-blind placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(5):485-9.
37. Komori H, Matsuishi T, Yamada S, Yamashita Y, Ohtaki E, Kato H. Cerebrospinal fluid biopterin and biogenic amine metabolites during oral R-THBP therapy for infantile autism. *J Autism Dev Disord* 1995;25(2):183-93.
38. Fernal E, Watanabe Y, Adolfsson I, Tani Y, Bergstrom M, Hartvig P, et al. Possible effects of tetrahydrobiopterin treatment in six children with autism--clinical and positron emission tomography data: a pilot study. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(5):313-8.

39. Chez MG, Buchanan CP, Aimonovitch MC, Becker M, Schaefer K, Black C et al. Double-blind, placebo-controlled study of L-carnosine supplementation in children with autistic spectrum disorders. *Journal of Child Neurology* 2002;17(11):833-7.
40. Waring RH, Ngong JM, Klovzra L, et al. Biochemical parameters in autistic children. *Dev Brain Dysfunction* 1997; 10:40-43.
41. Waring RH, Klovzra LV. Sulphur metabolism in autism. *J Nutr Env Med* 2000; 10:25-32.
42. Lonsdale D, Shamberger RJ, Audhya T. Treatment of autism spectrum children with thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide: a pilot study. *Neuroendocrinology Letters* 2002; 23(4):303-8.
43. Ramaekers VT, Hansen SI, Holm J, Opladen T, Senderek J, Hausler M et al. Reduced folate transport to the CNS in female Rett patients. *Neurology* 2003;61(4):506-515.
44. Ormazabal A, Artuch R, Vilaseca MA, Aracil A, Pineda M. Cerebrospinal fluid concentrations of folate, biogenic amines and pterins in Rett syndrome: Treatment with folic acid. *Neuropediatrics* 2005;36(6):380-385.
45. Politi P, Cena H, Comelli M, Marrone G, Allegri C, Emanuele E, et al. Behavioral effects of omega-3 fatty acid supplementation in young adults with severe autism: an open label study. *ch Med Res.* 2008;39(7):682-5.
46. Meguid NA, Atta HM, Gouda AS, Khalil RO. Role of polyunsaturated fatty acids in the management of Egyptian children with autism. *Clin Biochem* 2008;41(13):1044-8.
47. Hollander E, Novotny S, Hanratty M, Yaffe R, DeCaria CM, Aronowitz BR, et al. Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(1):193-8.
48. Hollander E, Bartz J, Chaplin W, Phillips A, Sumner J, Soorya L et al. Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biol Psychiatry* 2007; 61(4):498-503.
49. Garstang J, Wallis M, Garstang J, Wallis M. Randomized controlled trial of melatonin for children with autistic spectrum disorders and sleep problems. *Child Care Health Dev* 2006; 32(5):585-589.
50. Giannotti F, Cortesi F, Cerquiglini A, Bernabei P, Giannotti F, Cortesi F et al. An open-label study of controlled-release melatonin in treatment of sleep disorders in children with autism. *J Autism Dev Disord* 2006; 36(6):741-752.
51. Levy SE, Hyman SL. Novel treatments for autistic spectrum disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005;11(2):131-42.

