SciELO Preprints

Estado de la publicación: El preprint no ha sido enviado para publicación

Nutrición y metabolismo energético en el diagnóstico diferencial de diez perfiles clínicos del neurodesarrollo

Florencia María Lucía Sanabria

https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18348

Envíado en: 2026-10-08
Postado en: 2026-10-09 (versión 1)
(AAAA-MM-DD)

SciELO Preprints - Este documento es un preprint y su situación actual está disponible en: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18348

Nutrición y metabolismo energético en el diagnóstico diferencial de diez perfiles clínicos del neurodesarrollo

Revisión narrativa crítica y propuesta clínico funcional SMART-NB

Florencia María Lucía Sanabria

Instituto HELMAR · Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: consultorio@draflorenciasanabria.com
ORCID: https://orcid.org/0009-0006-8001-2942

Revisión narrativa · Versión del 8 de octubre de 2026 · Preprint no revisado por pares

Resumen

Antecedentes: la investigación sobre alimentación, microbiota y trastornos del neurodesarrollo se ha concentrado en el autismo, mientras que los síndromes metabólicos tratables, los síntomas gastrointestinales y la iatrogenia pueden atravesar perfiles clínicos diversos. Objetivo: reorganizar la evidencia alrededor de diez perfiles clínicos operativos de SMART-NB y examinar nutrición, errores innatos del metabolismo, función mitocondrial, estrés oxidativo, folatos, alergias, transformaciones de los sistemas alimentarios y efectos de psicofármacos. Métodos: revisión narrativa crítica, no sistemática, con literatura clínica, estudios observacionales, ensayos y guías; se discrimina evidencia de hipótesis. Síntesis: existen enfermedades metabólicas específicas para las que la terapia dietética modifica desenlaces; no cabe inferir que cambios inespecíficos en macronutrientes reviertan diagnósticos neuropsiquiátricos. La detección de problemas nutricionales, gastrointestinales, farmacológicos y neurológicos concomitantes puede mejorar bienestar y funcionalidad. Las asociaciones microbiota-neurodesarrollo y los cambios históricos del sistema alimentario no acreditan por sí solos causalidad. En marzo de 2026 la FDA aprobó leucovorina para deficiencia cerebral de folato con variante FOLR1 confirmada en el contexto de dicha deficiencia, no para tratamiento general del autismo. Conclusión: se propone una evaluación diferencial y funcional escalonada, con indicadores preespecificados y una agenda de validación prospectiva de SMART-NB.

Palabras clave: Neurodesarrollo; diagnóstico diferencial; nutrición infantil; errores innatos del metabolismo; disfunción mitocondrial; estrés oxidativo; microbiota intestinal; folatos; psicofármacos; SMART-NB.

SciELO Preprints - Este documento es un preprint y su situación actual está disponible en: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18348

Nutrition and Energy Metabolism in the Differential Diagnosis of Ten Clinical Profiles in Neurodevelopment

A Critical Narrative Review and the SMART-NB Clinical and Functional Proposal

Florencia María Lucía Sanabria

Instituto HELMAR · Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina

Correspondence: consultorio@draflorenciasanabria.com
ORCID: https://orcid.org/0009-0006-8001-2942

Narrative review · 8 October 2026 · Preprint not peer reviewed

Abstract

Background: Research on diet, microbiota, and neurodevelopmental disorders has focused primarily on autism, although treatable metabolic disorders, gastrointestinal symptoms, and treatment-related adverse effects may occur across diverse clinical profiles.

Objective: To organize the evidence around ten operational clinical profiles within SMART-NB and examine nutrition, inborn errors of metabolism, mitochondrial function, oxidative stress, folates, allergies, changes in food systems, and the effects of psychotropic drugs.

Methods: A critical, nonsystematic narrative review drawing on clinical literature, observational studies, trials, and guidelines, distinguishing evidence from hypotheses.

Synthesis: Specific metabolic diseases exist for which dietary therapy modifies outcomes; this does not imply that nonspecific changes in macronutrient intake reverse neuropsychiatric diagnoses. Identifying coexisting nutritional, gastrointestinal, pharmacological, and neurological problems may improve well-being and functioning. Associations between microbiota and neurodevelopment, as well as historical changes in food systems, do not establish causality on their own. In March 2026, the FDA approved leucovorin for cerebral folate deficiency associated with a confirmed FOLR1 variant, not for the general treatment of autism.

Conclusion: A stepwise differential and functional assessment is proposed, with prespecified indicators and an agenda for prospective validation of SMART-NB.

Keywords: Neurodevelopment; differential diagnosis; child nutrition; inborn errors of metabolism; mitochondrial dysfunction; oxidative stress; gut microbiota; folates; psychotropic drugs; SMART-NB.

SciELO Preprints - Este documento es un preprint y su situación actual está disponible en: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18348

Nutrição e metabolismo energético no diagnóstico diferencial de dez perfis clínicos do neurodesenvolvimento

Revisão narrativa crítica e proposta clínico-funcional SMART-NB

Florencia María Lucía Sanabria

Instituto HELMAR · Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina

Correspondência: consultorio@draflorenciasanabria.com
ORCID: https://orcid.org/0009-0006-8001-2942

Revisão narrativa · 8 de outubro de 2026 · Preprint não revisado por pares

Resumo

Contexto: A pesquisa sobre alimentação, microbiota e transtornos do neurodesenvolvimento tem se concentrado no autismo, enquanto doenças metabólicas tratáveis, sintomas gastrointestinais e iatrogenia podem ocorrer em diversos perfis clínicos.

Objetivo: Reorganizar as evidências em torno de dez perfis clínicos operacionais do SMART-NB e examinar nutrição, erros inatos do metabolismo, função mitocondrial, estresse oxidativo, folatos, alergias, transformações dos sistemas alimentares e efeitos dos psicofármacos.

Métodos: Revisão narrativa crítica, não sistemática, baseada em literatura clínica, estudos observacionais, ensaios e diretrizes, distinguindo evidências de hipóteses.

Síntese: Existem doenças metabólicas específicas nas quais a terapia dietética modifica os desfechos; isso não permite inferir que alterações inespecíficas na ingestão de macronutrientes revertam diagnósticos neuropsiquiátricos. A identificação de problemas nutricionais, gastrointestinais, farmacológicos e neurológicos concomitantes pode melhorar o bem-estar e a funcionalidade. As associações entre microbiota e neurodesenvolvimento, assim como as mudanças históricas no sistema alimentar, não demonstram causalidade por si só. Em março de 2026, a FDA aprovou a leucovorina para deficiência cerebral de folato associada a uma variante confirmada em FOLR1 no contexto dessa deficiência, e não para o tratamento geral do autismo.

Conclusão: Propõe-se uma avaliação diferencial e funcional escalonada, com indicadores pré-especificados e uma agenda de validação prospectiva do SMART-NB.

Palavras-chave: Neurodesenvolvimento; diagnóstico diferencial; nutrição infantil; erros inatos do metabolismo; disfunção mitocondrial; estresse oxidativo; microbiota intestinal; folatos; psicofármacos; SMART-NB.

SciELO Preprints - Este documento es un preprint y su situación actual está disponible en: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18348

1 Diagnóstico diferencial más allá del autismo

El diagnóstico diferencial de los perfiles del neurodesarrollo exige identificar enfermedades y exposiciones tratables que acompañen, exacerben, se confundan con o, más excepcionalmente, expliquen una presentación clínica. La coexistencia de una enfermedad orgánica no invalida automáticamente un diagnóstico del desarrollo. En dirección inversa, una etiqueta conductual no elimina la necesidad de estudiar síntomas nutricionales, gastrointestinales, neurológicos y farmacológicos relevantes [1-5].

SMART-NB agrupa con fines clínico-funcionales diez perfiles de presentación: TDAH, comunicación/lenguaje, TEA, trastornos motores, discapacidad intelectual, aprendizaje, ansiedad, depresión, psicosis y oposición desafiante. Estos grupos incluyen condiciones que en DSM-5-TR no pertenecen todas a la categoría de trastornos del neurodesarrollo; se emplean aquí como perfiles de evaluación transversal, no como una nueva taxonomía diagnóstica validada. La evaluación conserva criterios diagnósticos y herramientas clínicas validadas como referencia [6-8].

2 Método y alcance de la revisión

Se realizó una revisión narrativa crítica de alcance transversal a partir de la bibliografía del manuscrito inicial, con comprobaciones temáticas y bibliográficas realizadas hasta el 8 de octubre de 2026. Se consultaron registros bibliográficos y sitios de organismos clínicos, publicaciones científicas y guías, con énfasis en errores innatos del metabolismo, función mitocondrial, folatos, alimentación, microbiota y seguridad de psicofármacos. La selección fue intencional por pertinencia clínica e incluyó trabajos anteriores a 2006 cuando aportaban fundamentos diagnósticos, nutricionales o metodológicos. No se dispone de un registro exhaustivo de búsquedas y exclusiones; no hubo cribado independiente por duplicado, evaluación formal del riesgo de sesgo ni metaanálisis nuevo. El trabajo no es una revisión sistemática y no declara cumplimiento de PRISMA 2020 [9]. Se distinguen resultados de estudios, recomendaciones profesionales e hipótesis de integración clínica. La correspondencia entre perfiles SMART-NB y rutas diferenciales constituye una propuesta de la autora; no procede de una validación empírica del modelo.

3 Rutas diferenciales en diez perfiles clínicos

La tabla describe rutas de razonamiento, no paneles diagnósticos universales. Signos de regresión, encefalopatía, episodios de descompensación, acidosis, trastornos multisistémicos, crisis epilépticas no explicadas, hipotonía progresiva o antecedentes familiares relevantes elevan la prioridad de derivación a genética/metabolismo [4,10-14].

Tabla 1 Rutas de evaluación según el perfil clínico

Perfil SMART-NB	Preguntas diferenciales prioritarias
TDAH	Sueño insuficiente o apnea, problemas auditivos/visuales, déficits específicos, epilepsia, efectos de fármacos, ansiedad y alimentación insuficiente.
Comunicación y lenguaje	Hipoacusia, trastornos motores del habla, regresión, epilepsia, discapacidad intelectual, diferencias sociolingüísticas y alteraciones neurológicas.
TEA	Historia evolutiva longitudinal, dificultades de comunicación, discapacidad intelectual, condiciones genéticas, dolor gastrointestinal, trastornos del sueño y pérdida de habilidades.

SciELO Preprints - Este documento es un preprint y su situación actual está disponible en: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18348

Perfil SMART-NB	Preguntas diferenciales prioritarias
Trastornos motores	Debilidad, fatigabilidad, neuropatía, distonía, ataxia, causas neuromusculares, lesión estructural y enfermedad metabólica.
Discapacidad intelectual	Etiología genética, sensorial, endocrina, nutricional y errores innatos del metabolismo tratables seleccionados.
Aprendizaje	Calidad de enseñanza, lenguaje, visión/audición, sueño, desarrollo intelectual, salud mental y contexto escolar.
Ansiedad	Dolor, intolerancia fisiológica a estímulos, hipertiroidismo, efectos farmacológicos, trauma y comorbilidades del desarrollo.
Depresión	Sueño, anemia, problemas endocrinos, enfermedades crónicas, fármacos y evaluación psiquiátrica diferencial.
Psicosis	Urgencia clínica según gravedad; convulsiones, tóxicos, enfermedades autoinmunes y causas metabólicas raras.
Oposición desafiante	Comprensión de consignas, dolor, estreñimiento, trauma, neurodesarrollo, regulación emocional y factores de entorno.

4 Errores innatos del metabolismo de presentación leve o tardía

El concepto clásico de error metabólico grave neonatal es incompleto. Algunos defectos de aminoácidos, ciclo de la urea, metabolismo de creatina, folatos, cobalamina, homocisteína, neurotransmisores, oxidación de ácidos grasos y metabolismo energético debutan con curso intermitente, retraso del desarrollo, dificultades cognitivas o síntomas psiquiátricos. Una revisión sistemática publicada en 2012 identificó 81 errores metabólicos potencialmente tratables asociados con discapacidad intelectual; esto avala búsqueda guiada por fenotipo, no la presunción de que la mayoría de los niños con diagnóstico conductual tienen un error metabólico [10,11].

La evidencia sobre síntomas psiquiátricos como presentación de un error metabólico incluye sobre todo series y estudios en adolescentes y adultos; no puede trasladarse directamente a la prevalencia de estas enfermedades en niños con TDAH, autismo o ansiedad [11]. Un fenotipo inicialmente leve puede reflejar actividad enzimática residual y un curso intermitente, pero no convierte un síntoma conductual aislado en marcador metabólico. La sospecha aumenta ante regresión o fluctuación del funcionamiento, descompensaciones durante enfermedad o ayuno, o asociación con signos neurológicos y sistémicos [12-18].

La dieta es tratamiento de precisión cuando la vía bioquímica alterada y la indicación están establecidas. En fenilcetonuria se restringe fenilalanina bajo seguimiento metabólico; en ciertos defectos del ciclo de la urea puede prescribirse control individualizado de proteína, evitando catabolismo; en defectos GLUT1 se utiliza dieta cetogénica especializada. Otras enfermedades requieren estrategias opuestas: una dieta cetogénica puede ser peligrosa en trastornos específicos de oxidación de ácidos grasos y está contraindicada en deficiencia de piruvato carboxilasa. Por tanto, cambiar el porcentaje de proteína por cuenta propia puede ser ineficaz o perjudicial [12-18].

La propuesta investigable es identificar subgrupos bioquímicamente definidos y determinar si la intervención etiológica modifica funciones observables, crecimiento, crisis, fatiga, escolaridad o autonomía; no atribuir una evolución mejor a la dieta sin controles ni confundir una mejoría médica con desaparición de un trastorno del neurodesarrollo.

SciELO Preprints - Este documento es un preprint y su situación actual está disponible en: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18348

5 Mitocondrias y estrés oxidativo en los fenotipos neuropsiquiátricos

La fosforilación oxidativa, el equilibrio redox y la dinámica mitocondrial participan en procesos de desarrollo neuronal. Cerebro, músculo y otros tejidos de demanda energética elevada pueden afectarse por enfermedades mitocondriales primarias; algunos fenotipos presentan alteraciones conductuales y psiquiátricas. Aun así, encontrar estrés oxidativo, fatiga o una elevación aislada de lactato no establece por sí mismo disfunción mitocondrial primaria [19-24].

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) intervienen en señalización fisiológica; el problema surge cuando producción, defensa antioxidante y reparación dejan de estar equilibradas. No hay un único biomarcador de "radicales libres" suficientemente específico para diagnosticar el conjunto de síntomas del neurodesarrollo. Tampoco existe evidencia clínica sólida para indicar indiscriminadamente megadosis de antioxidantes o "cócteles mitocondriales" a niños sin diagnóstico metabólico definido. Las guías especializadas destacan heterogeneidad, evaluación por sistemas y decisiones terapéuticas caso a caso [19-23].

Señales clínicas que justifican ampliar el estudio: regresión, intolerancia al ejercicio desproporcionada, episodios de vómitos con deterioro, acidosis, convulsiones complejas, miopatía, sordera, neuropatía, trastornos multisistémicos o enfermedad familiar. La evaluación debe ser coordinada por especialistas; normalidad en una prueba aislada no excluye todos los diagnósticos, pero tampoco justifica investigación invasiva sin sospecha concreta.

6 Folato ácido fólico y ácido folínico

Ácido fólico es una forma sintética oxidada de vitamina B9 empleada en fortificación y suplementos; folato designa un conjunto de vitámeros; ácido folínico o leucovorina es una forma reducida que se utiliza en indicaciones clínicas específicas. No deben emplearse como sinónimos. La prevención de defectos del tubo neural mediante suplementación periconcepcional con ácido fólico tiene una base de evidencia independiente de las hipótesis sobre intervenciones en niños ya diagnosticados [25-29].

En el déficit de transporte de folato al sistema nervioso central asociado con FOLR1 pueden aparecer retraso, epilepsia y otros hallazgos neurológicos. El 10 de marzo de 2026 la FDA amplió la aprobación de Wellcovorin (leucovorina) para pacientes pediátricos y adultos con deficiencia cerebral de folato y variante FOLR1 confirmada en el contexto de dicha deficiencia. No aprobó leucovorina como tratamiento del autismo en general [30]. Un pequeño ensayo aleatorizado de 48 niños con autismo y alteración de lenguaje informó mejoría en comunicación verbal a 12 semanas, pero no resuelve eficacia, selección de pacientes ni seguridad a largo plazo en la población general. La Academia Estadounidense de Pediatría desaconseja su uso rutinario para autismo y reclama mejores estudios [31-34].

Para SMART-NB, la conclusión no es "folínico para autismo", sino "diagnosticar condiciones tratables del metabolismo y transporte del folato cuando la clínica lo sustente". La interpretación de autoanticuerpos frente al receptor de folato no sustituye el diagnóstico clínico, genético o metabólico pertinente. Cualquier prescripción exige revisión de interacciones, indicación y seguimiento.

7 Transformaciones alimentarias y agrícolas entre 1996 y 2026

En los años noventa se expandieron globalmente los cultivos genéticamente modificados (su adopción comercial se acelera desde 1996), junto con transformaciones más amplias: selección de variedades, intensificación de agricultura, cambios de procesamiento, cadenas de suministro, composición de productos, fortificación y consumo creciente de ultraprocesados. La fecha 1997 es útil como punto de

SciELO Preprints - Este documento es un preprint y su situación actual está disponible en: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18348

comparación histórico, pero no un experimento natural que demuestre que las modificaciones vegetales causaran autismo, TDAH o enfermedad mitocondrial [35-39].

El informe de National Academies no encontró evidencia que respaldara un vínculo causal entre los alimentos derivados de cultivos genéticamente modificados comercializados y el autismo; las evaluaciones de inocuidad consideran también el potencial alergénico. La OMS señala que la evaluación debe hacerse para cada producto, por lo que no corresponde tratar todos los alimentos modificados genéticamente como una exposición homogénea [35,36]. Es legítimo investigar composición química, matriz alimentaria, residuos, fibras, diversidad de cultivos y exposición dietética. La sola coincidencia temporal con tendencias diagnósticas no permite atribuir causalidad. Los ultraprocesados y la calidad global de la dieta constituyen exposiciones diferentes que requieren medición propia y control de factores de confusión [37-42].

Tabla 2 Hitos alimentarios y preguntas de investigación

Período	Cambio relevante	Pregunta verificable
Década de 1990	Cultivos transgénicos comerciales, cambios agrícolas y fortificación en varios países	Comparar composición y exposición por región, no usar solo año calendario.
2000-2010	Aumento de disponibilidad de productos industrializados y nuevas pautas de consumo	Distinguir calidad de dieta de cambios de criterios diagnósticos.
2010-2020	Secuenciación del microbioma y expansión de investigación del eje intestino-cerebro	Controlar dieta, edad, medicación y tránsito intestinal.
2020-2026	Ensayos sobre intervenciones microbianas; debate sobre folínico y medicina de precisión	Definir subgrupos y desenlaces funcionales; evitar indicación masiva.

8 Microbiota alergias alimentarias y tránsito gastrointestinal

La composición del microbioma depende de edad, dieta, medicamentos, antibióticos y consistencia fecal. En autismo, un estudio metagenómico señaló que las preferencias dietéticas pueden explicar parte de las asociaciones atribuidas al diagnóstico; se considera su corrección de 2024, que modificó estimaciones sin alterar la conclusión general informada por sus autores [43]. Las revisiones disponibles describen resultados heterogéneos para intervenciones nutricionales y dirigidas a la microbiota [44-48]. Estos hallazgos no justifican utilizar un perfil comercial de microbiota como prueba diagnóstica ni recomendar universalmente probióticos, trasplante fecal o dietas restrictivas.

Las alergias alimentarias deben estudiarse mediante historia de síntomas, temporalidad, exploración y, cuando corresponde, pruebas dirigidas e interpretación especializada. Un resultado positivo de sensibilización IgE no equivale por sí solo a alergia clínica. La enfermedad celíaca y la intolerancia a la lactosa requieren sus propias rutas diagnósticas. Retirar gluten, lácteos u otros grupos sin indicación comprobada expone a pérdidas nutricionales en niños con dietas ya restringidas [49-54].

Estreñimiento, dolor, reflujo, diarrea y trastornos de alimentación pueden alterar sueño, cooperación y conducta. La detección y el tratamiento del problema concreto pueden mejorar bienestar y participación sin demostrar que esa condición sea la causa única de un perfil neuropsiquiátrico. Es importante registrar tránsito basal, escala de Bristol cuando proceda, medicación, ingesta de agua y fibras, crecimiento y señales de alarma [1-3,44-46,55].

SciELO Preprints - Este documento es un preprint y su situación actual está disponible en: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18348

9 Psicofármacos y efectos metabólicos y digestivos

El balance beneficio-riesgo de un psicofármaco pediátrico depende de indicación, gravedad, respuesta individual, alternativas y consentimiento informado. Algunos antipsicóticos de segunda generación se asocian con ganancia ponderal, cambios de apetito, resistencia a la insulina, dislipidemia y otros riesgos cardiometabólicos, requiriendo vigilancia clínica y analítica. Distintos fármacos pueden causar estreñimiento o síntomas gastrointestinales; el mecanismo y la magnitud dependen del principio activo y de la susceptibilidad individual, no de una propiedad homogénea de todos los psicofármacos [56-61].

Se propone auditoría farmacológica longitudinal: indicación documentada, dosis/tiempo, objetivo mensurable, eficacia, efectos adversos, apetito, peso/talla e IMC por edad, presión arterial, sueño, tránsito, interacciones y plan de revisión. No se deben suspender ni modificar medicamentos de forma abrupta por un hallazgo inespecífico. Tampoco se debe convertir una crítica al uso indiscriminado en una prohibición general de tratamientos que pueden estar indicados.

10 Integración clínica en SMART NB

La propuesta SMART-NB puede organizarse en: (1) perfil clínico, sin reemplazar diagnóstico diferencial estándar; (2) perfil orgánico documentado, con problemas metabólicos, neurológicos, digestivos, nutricionales, sensoriales y farmacológicos; (3) perfil de demanda clínica, diferenciando de manera descriptiva alta carga por dolor/fatiga/irritabilidad y baja respuesta/rendimiento; (4) perfil funcional en siete dominios con metas individualizadas y un índice global funcional propuesto (IGF). Las categorías de demanda, los siete dominios y el IGF necesitan definiciones operativas, consistencia entre observadores, validez y sensibilidad al cambio antes de emplearse como instrumentos validados.

Ejemplo hipotético, no derivado de pacientes: ante un niño con trastorno del lenguaje y oposición aparente, registrar lenguaje expresivo/receptivo, audición, sueño, dolor, estreñimiento y medicación; intervenir en un estreñimiento clínicamente confirmado y medir a 8-12 semanas dolor, frecuencia evacuatoria, comunicación y asistencia escolar. Una mejora en cooperación puede atribuirse con cautela a menor malestar, pero no establece que “nunca existió” un trastorno del lenguaje.

Tabla 3 Desenlaces clínicos y funcionales para evaluación prospectiva

Pregunta	Medida antes y después	Interpretación posible
¿Mejoró el bienestar físico?	Dolor, deposiciones, sueño, crecimiento, actividad	Desenlace de salud; no sustituye valoración neuroevolutiva.
¿Mejoró la participación?	Asistencia escolar, autonomía, interacción, metas GAS	Cambio funcional; considerar tratamientos concurrentes.
¿Se corrigió una enfermedad definida?	Biomarcadores específicos y evaluación clínica pertinente	Atribución etiológica solo con diagnóstico confirmado.
¿El perfil SMART-NB aporta información?	Concordancia interobservador; medidas externas, cambios longitudinales	Hipótesis de validación, no eficacia demostrada.

11 Agenda de investigación y validación

La agenda es prospectiva y no informa estudios realizados. Fase 1: protocolo preregistrado de caracterización transversal de diez perfiles con definiciones operativas, variables de exposición dietética, psicofármacos, síntomas GI, historia nutricional y resultados funcionales. Fase 2: cohorte longitudinal con

SciELO Preprints - Este documento es un preprint y su situación actual está disponible en: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18348

desenlaces preespecificados, control de edad, situación social, severidad basal, medicación y simultaneidad de tratamientos. Fase 3: subestudios etiológicos sobre enfermedades metabólicas confirmadas y cambios dietéticos propios de cada diagnóstico. Fase 4: validación externa de perfiles y mediciones SMART-NB frente a medidas existentes (por ejemplo, PEDI-CAT, GAS y herramientas de adaptación funcional), con evaluadores cegados donde sea viable [62-66]. Se propone registrar el protocolo antes de recoger datos, en OSF o, cuando corresponda al diseño y a sus requisitos, ClinicalTrials.gov [67,68].

Los estudios con datos clínicos originales deben someterse a revisión ética independiente y contar con resguardo de privacidad y consentimiento/asentimiento según corresponda [69,70]. Esta revisión bibliográfica no contiene resultados de una cohorte propia, no informa eficacia terapéutica y no permite atribuir causalidad a cambios históricos de alimentación.

12 Limitaciones y conclusión

La literatura de microbiota y nutrición se concentra en autismo y no permite extrapolación directa a los otros nueve perfiles; los trastornos incluidos en SMART-NB son heterogéneos y parcialmente superpuestos. La revisión es narrativa y selectiva. La disfunción mitocondrial secundaria, el estrés oxidativo y los fenotipos metabólicos leves siguen siendo áreas con problemas de definición, biomarcadores y selección de pacientes. La evidencia epidemiológica no demuestra que el cultivo transgénico o una intervención inespecífica en macronutrientes determinen trayectorias de neurodesarrollo.

El aporte propuesto es reorientar la evaluación desde una etiqueta aislada hacia diagnóstico diferencial, condiciones orgánicas tratables y medición funcional. En enfermedades metabólicas concretas, una intervención nutricional específica puede cambiar sustancialmente la evolución; fuera de esos contextos, la promesa de cambiar el curso de un trastorno mediante variaciones generales de proteínas o suplementos excede la evidencia. SMART-NB se presenta como hipótesis metodológica susceptible de prueba y replicación, no como sistema diagnóstico validado.

Declaraciones de autoría y transparencia

Contribuciones de la autora

Florencia María Lucía Sanabria: conceptualización, desarrollo de la propuesta SMART-NB, orientación metodológica y elaboración del contenido clínico. La redacción, organización, edición y comprobaciones bibliográficas contaron con asistencia de inteligencia artificial, descrita a continuación. La revisión científica y la responsabilidad por la versión que se deposite corresponden exclusivamente a la autora.

Conflictos de intereses

La autora desarrolla la metodología SMART-NB, objeto de discusión en este manuscrito, y es Directora Médica y Directora Ejecutiva Administrativa de Instituto HELMAR. Su actividad profesional incluye servicios clínicos y educativos relacionados con neurodesarrollo. Estos vínculos constituyen intereses profesionales e intelectuales relevantes para la interpretación de la propuesta.

SciELO Preprints - Este documento es un preprint y su situación actual está disponible en: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18348

Ética de la investigación

Este manuscrito es una revisión narrativa de literatura publicada y una propuesta conceptual. No incorpora participantes reclutados, historias clínicas, bases de datos individuales, muestras biológicas ni resultados originales de pacientes. Por la naturaleza del trabajo, no corresponde una aprobación de comité de ética para investigación con participantes humanos. No se atribuye una aprobación institucional ni una exención emitida por un comité. Cualquier investigación futura con pacientes requerirá la evaluación ética aplicable antes de su ejecución.

Consentimiento informado

No aplica al presente manuscrito, dado que no se presentan datos individuales, imágenes ni información identificable de participantes o pacientes. El ejemplo clínico es hipotético y no deriva de un caso real.

Disponibilidad de datos y materiales

No se generó ni analizó un conjunto original de datos de participantes. Las fuentes que fundamentan la revisión están identificadas en la bibliografía. Las tres tablas son síntesis conceptuales elaboradas para este manuscrito; no reproducen bases de datos de pacientes ni estimaciones de una cohorte propia. No se presenta una aplicación clínica, un algoritmo ejecutable ni un conjunto adicional de datos como resultado del estudio.

Uso de inteligencia artificial

Se utilizó ChatGPT de OpenAI como apoyo para localizar literatura, organizar evidencia, redactar y revisar el texto, comprobar datos bibliográficos y preparar el formato documental. La asistencia excedió la corrección lingüística. No se empleó para generar datos de pacientes ni resultados experimentales. La inteligencia artificial no figura como autora y no sustituye la evaluación crítica ni la responsabilidad científica de la autora.

Responsabilidad y condición de preprint

El texto se presenta como preprint y no ha sido revisado por pares. La responsabilidad por sus afirmaciones, referencias e interpretaciones corresponde a la autora. Su eventual depósito en SciELO Preprints tiene fines de preservación y difusión y no constituye aval científico del servidor. Se diferencian la evidencia publicada, las limitaciones de la revisión y la propuesta conceptual de SMART-NB.

Licencia

© 2026 Florencia María Lucía Sanabria. Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0). https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es

SciELO Preprints - Este documento es un preprint y su situación actual está disponible en: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18348

Referencias bibliográficas

Las fuentes electrónicas se identifican mediante DOI, enlace al documento o identificador bibliográfico. Los recursos web se consultaron durante la preparación y actualización de esta revisión hasta el 8 de octubre de 2026.

1. Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ, Furuta GT, Levy J, VandeWater J, et al. Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report. Pediatrics. 2010;125(Suppl 1):S1-S18. https://doi.org/10.1542/peds.2009-1878c

2. Buie T, Fuchs GJ, Furuta GT, Kooros K, Levy J, Lewis JD, et al. Recommendations for Evaluation and Treatment of Common Gastrointestinal Problems in Children With ASDs. Pediatrics. 2010;125(Suppl 1):S19-S29. https://doi.org/10.1542/peds.2009-1878d

3. NICE. Autism spectrum disorder in under 19s: support and management. CG170. https://www.nice.org.uk/guidance/cg170

4. Hyman SL, Levy SE, Myers SM. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. Pediatrics. 2020;145(1):e20193447. https://doi.org/10.1542/peds.2019-3447

5. NICE. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. NG87. https://www.nice.org.uk/guidance/ng87

6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2022. https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787

7. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health: Children & Youth Version. Geneva: WHO; 2007. ISBN 9789241547321.

8. World Health Organization. International Classification of Diseases 11th Revision. https://icd.who.int/

9. EQUATOR Network. PRISMA 2020 Statement. https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma/

10. van Karnebeek CDM, Stockler S. Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: A systematic literature review. Molecular Genetics and Metabolism. 2012;105(3):368-381. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.11.191

11. van de Burgt N, van Doesum W, Grevink M, van Niele S, de Koning T, Leibold N, et al. Psychiatric manifestations of inborn errors of metabolism: A systematic review. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2023;144:104970. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104970

12. Arnold G, Vockley J. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993-2026. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/

13. Urea Cycle Disorders Overview. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993-2026. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/

14. Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993-2026. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1430/

15. Primary Carnitine Deficiency. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993-2026. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84551/

16. Pyruvate Carboxylase Deficiency. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993-2026. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6852/

17. Disorders of Intracellular Cobalamin Metabolism. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993-2026. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1328/

18. Creatine Deficiency Disorders. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993-2026. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3794/

19. Falk MJ. Neurodevelopmental Manifestations of Mitochondrial Disease. Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics. 2010;31(7):610-621. https://doi.org/10.1097/dbp.0b013e3181ef42c1

SciELO Preprints - Este documento es un preprint y su situación actual está disponible en: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18348

20. Parikh S, Goldstein A, Karaa A, Koenig MK, Anselm I, Brunel-Guitton C, et al. Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. Genetics in Medicine. 2017;19(12):1380-1397. https://doi.org/10.1038/gim.2017.107

21. Pinto Payares DV, Spooner L, Vosters J, Dominguez S, Patrick L, Harris A, et al. A systematic review on the role of mitochondrial dysfunction/disorders in neurodevelopmental disorders and psychiatric/behavioral disorders. Frontiers in Psychiatry. 2024;15:1389093. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1389093

22. Sirois CL, Lee J, Chambers AL, Zhao X. Mitochondrial dynamics in neurodevelopment and neurodevelopmental disorders. Nature Reviews Neuroscience. 2026;27(5):307-326. https://doi.org/10.1038/s41583-026-01031-7

23. Mitochondrial DNA Maintenance Defects Overview. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993-2026. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK487393/

24. MELAS. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993-2026. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1233/

25. US Preventive Services Task Force. Folic Acid Supplementation to Prevent Neural Tube Defects: Preventive Medication [Internet]. 2023. https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/folic-acid-for-the-prevention-of-neural-tube-defects-preventive-medication

26. World Health Organization. Periconceptional folic acid supplementation to prevent neural tube defects. https://www.who.int/tools/elena/interventions/folate-periconceptional

27. Centers for Disease Control and Prevention. About Folic Acid. https://www.cdc.gov/folic-acid/about/

28. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academies Press; 1998. https://doi.org/10.17226/6015

29. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Folate-Health Professional Fact Sheet. https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/

30. FDA. FDA Approves First Treatment for Patients with Cerebral Folate Transport Deficiency. 10 March 2026. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-patients-cerebral-folate-transport-deficiency

31. Frye RE, Slattery J, Delhey L, Furgerson B, Strickland T, Tippett M, et al. Folinic acid improves verbal communication in children with autism and language impairment: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Molecular Psychiatry. 2018;23(2):247-256. https://doi.org/10.1038/mp.2016.168

32. Frye RE, Delhey L, Slattery J, Tippett M, Wynne R, Rose S, et al. Blocking and Binding Folate Receptor Alpha Autoantibodies Identify Novel Autism Spectrum Disorder Subgroups. Frontiers in Neuroscience. 2016;10:80. https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00080

33. American Academy of Pediatrics. Interim Guidance: Use of Leucovorin in Autistic Pediatric Patients [Internet]. https://www.aap.org/en/patient-care/autism/use-of-leucovorin-in-autistic-pediatric-patients/

34. American Academy of Pediatrics. Frequently Asked Questions for Pediatricians and Other Prescribing Pediatric Clinicians: Leucovorin Use in Autism and Cerebral Folate Deficiency [Internet]. https://www.aap.org/en/patient-care/autism/use-of-leucovorin-in-autistic-pediatric-patients/frequently-asked-questions-faqs-for-pediatricians-and-other-prescribing-pediatric-clinicians/

35. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Genetically Engineered Crops: Experiences and Prospects. Washington, DC: National Academies Press; 2016. https://doi.org/10.17226/23395

36. World Health Organization. Food, genetically modified: Questions and answers. https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/FAQ-genetically-modified-foods

37. FAO. The State of Food and Agriculture 2003-2004: Agricultural Biotechnology: Meeting the Needs of the Poor. https://www.fao.org/4/y5160e/y5160e00.htm

SciELO Preprints - Este documento es un preprint y su situación actual está disponible en: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18348

38. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, Moubarac JC, Louzada ML, Rauber F, et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. Public Health Nutrition. 2019;22(5):936-941. https://doi.org/10.1017/s1368980018003762

39. Lane MM, Gamage E, Du S, Ashtree DN, McGuinness AJ, Gauci S, et al. Ultra-processed food exposure and adverse health outcomes: umbrella review of epidemiological meta-analyses. BMJ. 2024;384:e077310. https://doi.org/10.1136/bmj-2023-077310

40. World Health Organization. Healthy diet. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet

41. UNICEF. The State of the World's Children 2019: Children, Food and Nutrition. https://www.unicef.org/reports/state-of-worlds-children-2019

42. World Health Organization. Guideline: Sugars intake for adults and children. 2015. https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028

43. Yap CX, Henders AK, Alvares GA, Wood DLA, Krause L, Tyson GW, et al. Autism-related dietary preferences mediate autism-gut microbiome associations. Cell. 2021;184(24):5916-5931.e17. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.10.015. Corrección: Cell. 2024;187(2):495-510. https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.12.001

44. Alhrbi A, Vlachopoulos D, Healey EM, Massoud AT, Morris C, Revuelta Iniesta R. Nutritional Status of Children Diagnosed With Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Human Nutrition and Dietetics. 2025;38(4):e70099. https://doi.org/10.1111/jhn.70099

45. Lu HH, Nguyen NTK, Panwar R, Lin CI, Cross TWL, Lin SH. Ameliorating Gastrointestinal Symptoms in Children With Autism Spectrum Disorder by Modulating the Gut Microbiota: A Systematic Review and Meta-Analysis. Autism Research. 2025;18(9):1877-1895. https://doi.org/10.1002/aur.70091

46. Keller A, Rimestad ML, Friis Rohde J, Holm Petersen B, Bruun Korfitsen C, Tarp S, et al. The Effect of a Combined Gluten- and Casein-Free Diet on Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2021;13(2):470. https://doi.org/10.3390/nu13020470

47. Quan L, Xu X, Cui Y, Han H, Hendren RL, Zhao L, et al. A systematic review and meta-analysis of the benefits of a gluten-free diet and/or casein-free diet for children with autism spectrum disorder. Nutrition Reviews. 2022;80(5):1237-1246. https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab073

48. Al-Beltagi M. Nutritional management and autism spectrum disorder: A systematic review. World Journal of Clinical Pediatrics. 2024;13(4):99649. https://doi.org/10.5409/wjcp.v13.i4.99649

49. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2010;126(6 Suppl):S1-S58. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.007

50. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE -mediated food allergy. Allergy. 2023;78(12):3057-3076. https://doi.org/10.1111/all.15902

51. American College of Allergy, Asthma and Immunology. Food Allergy: diagnosis and treatment. https://acaai.org/allergies/allergic-conditions/food/

52. NICE. Coeliac disease: recognition, assessment and management. NG20. https://www.nice.org.uk/guidance/ng20

53. NIDDK. Lactose Intolerance. https://www.niddk.nih.gov/health-information/digestive-diseases/lactose-intolerance

54. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2020;70(1):141-156. https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000002497

55. NICE. Constipation in children and young people: diagnosis and management. CG99. https://www.nice.org.uk/guidance/cg99

SciELO Preprints - Este documento es un preprint y su situación actual está disponible en: https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.18348

56. Pringsheim T, Panagiotopoulos C, Davidson J, Ho J; CAMESA Guideline Group. Evidence-based recommendations for monitoring safety of second generation antipsychotics in children and youth. Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2011;20(3):218-233. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21804853/

57. Ho J, Panagiotopoulos C, McCrindle B, Grisaru S, Pringsheim T; CAMESA Guideline Group. Management recommendations for metabolic complications associated with second generation antipsychotic use in children and youth. Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2011;20(3):234-241. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21804854/

58. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice Parameter for the Use of Atypical Antipsychotic Medications in Children and Adolescents. 2011. https://www.aacap.org/App_Themes/AACAP/docs/practice_parameters/Atypical_Antipsychotic_Medications_Web.pdf

59. NICE. Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management. CG155. https://www.nice.org.uk/guidance/cg155

60. NICE. Depression in children and young people: identification and management. NG134. https://www.nice.org.uk/guidance/ng134

61. US Food and Drug Administration. RISPERDAL (risperidone). Regulatory review package and prescribing information. 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2025/020588Orig1s074.pdf

62. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health

63. Kiresuk TJ, Sherman RE. Goal attainment scaling: A general method for evaluating comprehensive community mental health programs. Community Mental Health Journal. 1968;4(6):443-453. https://doi.org/10.1007/bf01530764

64. Haley SM, Coster WJ, Dumas HM, Fragala-Pinkham MA, Kramer J, Ni P, et al. Accuracy and precision of the Pediatric Evaluation of Disability Inventory computer-adaptive tests (PEDI-CAT). Developmental Medicine & Child Neurology. 2011;53(12):1100-1106. https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04107.x

65. Prinsen CAC, Mokkink LB, Bouter LM, Alonso J, Patrick DL, de Vet HCW, et al. COSMIN guideline for systematic reviews of patient-reported outcome measures. Quality of Life Research. 2018;27(5):1147-1157. https://doi.org/10.1007/s11136-018-1798-3

66. EQUATOR Network. STROBE Statement: reporting guidelines for observational studies. https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/strobe/

67. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov: study registration and results reporting. https://clinicaltrials.gov/

68. Open Science Framework. Registries for preregistration. https://osf.io/registries/

69. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/

70. Council for International Organizations of Medical Sciences. International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. 4th ed. Geneva: CIOMS; 2016. https://doi.org/10.56759/rgxl7405

Este preprint fue presentado bajo las siguientes condiciones:

- Los autores declaran que se obtuvieron los términos necesarios del consentimiento libre e informado de los participantes o pacientes en la investigación y se describen en el manuscrito, cuando corresponde.
- Los autores declaran que la preparación del manuscrito siguió las normas éticas de comunicación científica.
- Los autores declaran que son conscientes de que son los únicos responsables del contenido del preprint y que el depósito en SciELO Preprints no significa ningún compromiso por parte de SciELO, excepto su preservación y difusión.
- Los autores declaran que los datos, las aplicaciones y otros contenidos subyacentes al manuscrito están referenciados.
- El manuscrito depositado está en formato PDF.
- Los autores declaran que la investigación que dio origen al manuscrito siguió buenas prácticas éticas y que las aprobaciones necesarias de los comités de ética de investigación, cuando corresponda, se describen en el manuscrito.
- Los autores declaran que una vez que un manuscrito es postado en el servidor SciELO Preprints, sólo puede ser retirado mediante solicitud a la Secretaría Editorial deSciELO Preprints, que publicará un aviso de retracción en su lugar.
- Los autores aceptan que el manuscrito aprobado esté disponible bajo licencia Creative Commons CC-BY.
- El autor que presenta el manuscrito declara que las contribuciones de todos los autores y la declaración de conflicto de intereses se incluyen explícitamente y en secciones específicas del manuscrito.
- Los autores declaran que el manuscrito no fue depositado y/o previamente puesto a disposición en otro servidor de preprints o publicado en una revista.
- Si el manuscrito está siendo evaluado o siendo preparando para su publicación pero aún no ha sido publicado por una revista, los autores declaran que han recibido autorización de la revista para hacer este depósito.
- El autor que envía el manuscrito declara que todos los autores del mismo están de acuerdo con el envío a SciELO Preprints.