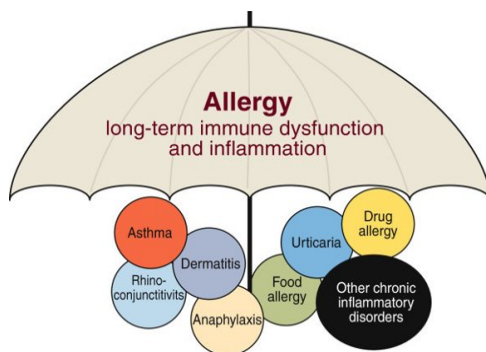


CONSIDERACIONES SOBRE EL AUTISMO

El Autismo o Trastorno del Espectro Autista (TEA) es un trastorno caracterizado por una alteración en las interacciones sociales recíprocas, anomalías de la comunicación verbal y no verbal, pobre actividad imaginativa y un repertorio de actividades e intereses restringidos. Las causas del autismo se desconocen, pero existen diferentes abordajes que tratan de explicar las causas, aquí sólo tocaremos la relación entre la alergia y las alteraciones neurobiológicas de esta condición. Se han descrito hallazgos neuroanatomopatológicos, de neuroimagen, neurobioquímicos, neurofisiológicos, una desregulación en algunas citocinas proinflamatorias y participación de diferentes células del sistema inmune, tanto del sistema nervioso, como de la periferia que determinan una inflamación permanente. Asimismo se han descrito diversos trastornos neurológicos asociados a la sintomatología autista. Además, se ha relacionado la existencia de estos trastornos neuroanatomopatológicos con inflamación encefálica producto de alteraciones del microbiota.

ALERGIA

Alergia es un término genérico que engloba las respuestas de hipersensibilidad a diversos alérgenos, sus manifestaciones y consecuencias.



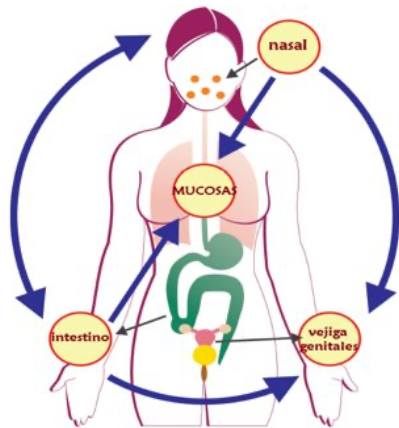
Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, Akdis CA, Benjaponpitak S, Caraballo L, et al. The biodiversity hypothesis and allergic diseases: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ J* 2013;6(1):3.

Cuando los médicos internistas, médicos generales o pediatras pensamos en alergia, generalmente recordamos las manifestaciones dérmicas o respiratorias de la alergia, muy pocos asociamos la alergia con manifestaciones gastrointestinales debidas a hipersensibilidad a alimentos o sustancias químicas presentes en los alimentos procesados, granos, vegetales, carnes, etc.

Esta percepción de alergia se debe, probablemente a que la incidencia de la alergia a alimentos, en niños y adultos, ha tenido un aumento progresivo y explosivo en los últimos años, en parte porque no se diagnosticaba y en parte por los cambios producidos en el mundo que han llevado a un aumento de la carga tóxica provocada por la contaminación ambiental; el desarrollo de la industria alimentaria que ha determinado el consumo de alimentos procesados con múltiples sustancias químicas y el uso de pesticidas y herbicidas que contaminan los alimentos, entre otras.

Se ha identificado varios factores o condiciones ambientales prenatales asociados a las alteraciones epigenéticas que podrían conducir a cambios en el desarrollo desde el útero, tales como la exposición a toxinas, las infecciones severas, la disfunción placentaria y las alteraciones hormonales, el estrés oxidativo, la nutrición durante la gestación y el desequilibrio metabólico de la madre.

Entre las reacciones de hipersensibilidad involucradas en las alergias alimentarias se ha descrito la participación de la hipersensibilidad tipo V mediada por IgG.

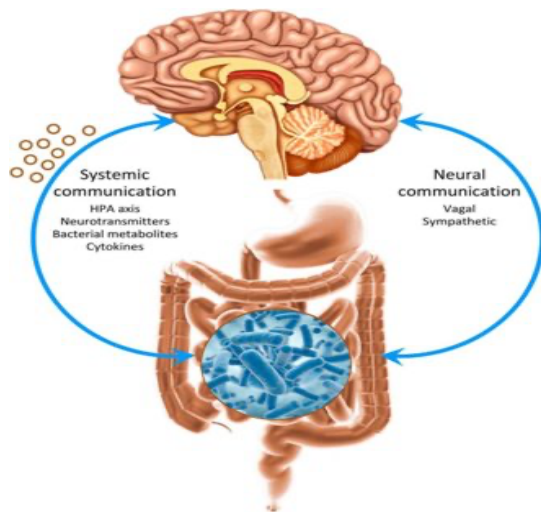


Wittig BM, Zeitz M. The gut as an organ of immunology. *Int J Colorectal Dis.* 2003;18(3):181-187.
 Sansonetti PJ. War and peace at mucosal surfaces. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(12):953-964.

Este síndrome, descrito por el médico pediatra y homotoxicólogo Dr. Medardo Rosales hace pocos años, se refiere a la respuesta inflamatoria a distancia relacionada con el **sistema inmune de las mucosas (MALT)** y que postula que la mucosa que recubre distintos órganos huecos del organismo, que tiene una función de barrera interna al paso de sustancias, funciona como un órgano único (similar a la piel) por lo que la inflamación de la mucosa de un órgano puede manifestarse no sólo en el órgano de origen sino también en otras mucosas, aunque éstas no sean continuas ni contiguas.

Es así que la inflamación intestinal puede producir manifestaciones urogenitales o respiratorias.

Por otro lado, existe evidencia que la inflamación producida por la respuesta de hipersensibilidad altera el microbioma intestinal (disbiosis intestinal).

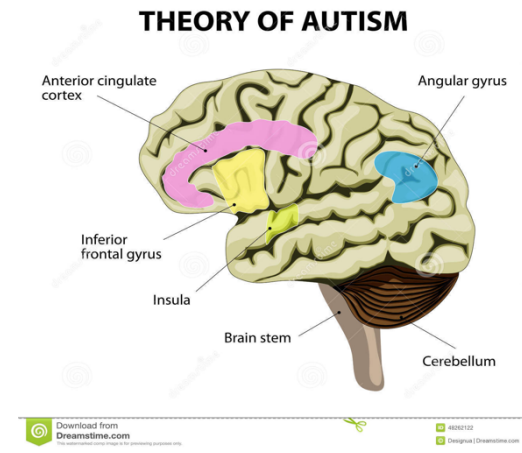


Se ha demostrado una alteración permanente de la composición (aumento de Proteobacterias y disminución constante de Veillonella y Turicibacter), lo que aumenta la inflamación y provoca permeabilidad intestinal y, por tanto, la pérdida de la función de barrera del intestino, permitiendo que lleguen al torrente sanguíneo toxinas, productos bacterianos, linfocitos, citoquinas proinflamatorias y neurotransmisores que pueden atravesar la barrera hematoencefálica y provocar neuroinflamación. Esto es lo que se conoce como eje cerebro-intestino-microbioma.

Basado en esta evidencia se postula que la existencia de disbiosis intestinal y la exposición a toxinas durante el embarazo puede alterar la sensibilidad visceral, la motilidad, produciendo permeabilidad intestinal y la alteración de la respuesta inmune lo que predispone a alergias y alteración del comportamiento, además de otras patologías neurológicas y psiquiátricas mediante este eje cerebro-intestino.

Por otra parte, en sujetos con TEA se ha descrito alteraciones de la inmunidad innata y en la adquirida como la activación de células NK y respuesta incrementada de la unión de monocitos a través de receptores tipo TOLL, aumento en la producción de TNF- α por los linfocitos T, disminución en la producción de IL-10, disminución en la producción de citocinas de perfil Th2, alteraciones en la activación de LT periféricos, cambios en los subtipos de linfocitos, disminución de respuestas proliferativas ante la estimulación por

mitógenos, desbalance en niveles séricos de inmunoglobulinas y presencia de anticuerpos reactivos a proteínas de cerebro. Todas estas alteraciones inmunológicas determinan una respuesta inapropiada e inefectiva a los patógenos y toxinas que producen inflamación cerebral. La inflamación y el daño producido por las alteraciones inmunológicas provoca la activación de la glia y la acumulación de células activadas y agrandadas (microglía y astrocitos), lo que sugiere que los niños con autismo sufren de un proceso inflamatorio constante en diferentes regiones cerebrales.



Un trabajo publicado en *JAMA Network Open*, de la Asociación Médica Americana, concluye que “es posible que las alteraciones inmunológicas puedan producir procesos que comiencen temprano en la vida, que luego influyen en el desarrollo del cerebro y el funcionamiento social, lo que lleva al desarrollo

de TEA”

ALTERACIONES NEUROBIOLÓGICAS

Recientemente se han descrito algunos de los factores neurobiológicos de los trastornos de la comunicación relacionados con el espectro autista .

Se ha propuesto que en el TEA existe una disfunción del sistema de neuronas en espejo (SNE), que podría explicar las características de este trastorno. El SNE se describió originalmente en los monos debido a una observación experimental casual en la que dicho grupo de neuronas mostró una activación por los movimientos de los investigadores que el mono reconocía y representaba mentalmente. Posteriormente se encontró en los humanos en relación con nuestros movimientos y se descubrió que responde de forma específica a los movimientos e intenciones de movimiento de otros sujetos. Esta localizado en las regiones motoras del cerebro (circunvolución frontal inferior y la corteza parietal inferior) y en las regiones involucradas en la visión y en la memoria. También existen neuronas espejo para el tacto.

Las neuronas espejo tienen la particularidad de ser bimodales, no son ni puramente motoras ni puramente sensoriales, sino ambas a la vez; se cree que están relacionadas con la propiocepción, la imitación, la adquisición del lenguaje, la expresión emocional, la comprensión de lo que les sucede a los demás y la empatía.

Se ha sugerido que el hecho de que neuronas en espejo sean profusas en el área de Broca podría indicar su participación en la adquisición del lenguaje y que el hecho de que se encuentren también en el lóbulo temporal las relaciona con la expresión emocional. En las personas con TEA el sistema de neuronas en espejo no se activa normalmente - probablemente por un desarrollo inadecuado- y por tanto son incapaces de este reconocimiento empático de las conductas de los otros.

La **metilación del ADN** es otro factor que se ha relacionado con el desarrollo del TEA debido a su influencia en la inactivación de una de las copias del cromosoma X; las mutaciones relacionadas con la metilación del ADN pueden impactar la función de procesos bioquímicos relacionados con el metabolismo de la metionina, la detoxificación de organismo, el balance hormonal y funciones de algunas vitaminas.

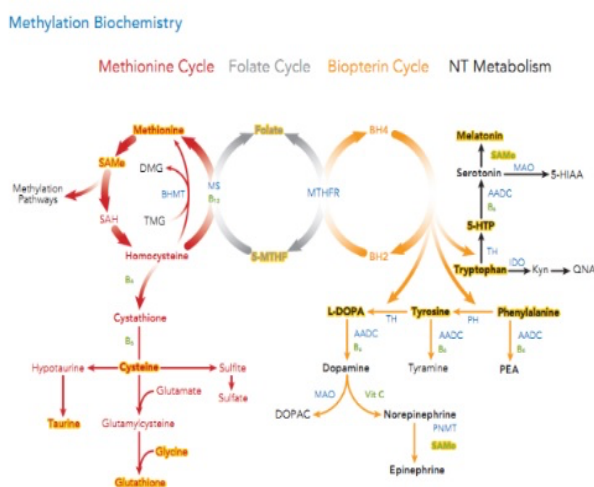
La metilación es uno de los mecanismos más importantes en el desarrollo y se relaciona con la epigenética y la plasticidad fenotípica. Se cree que el ciclo de la metilación tiene además un importante papel en la inflamación neurológica. Está constituido por 4 rutas metabólicas relacionadas entre sí: el ciclo de la metionina, el ciclo del folato, el ciclo de la urea y el ciclo BH4 (biopterina).

Algunos de los cambios genéticos o **SNPs (single nucleotide polymorphisms)** que están relacionados con TEA incluyen enzimas y genes como la **CBS (cistationina-beta-sintasa)** involucrada en la regulación de la conversión de homocisteína en glutatión. COMT (catecol-metil-transferasa) que ayuda a metabolizar la dopamina y la norepinefrina. MTHFR (metilenerahidrofolato reductasa), que tiene un rol muy importante en la conversión de homocisteína en metionina y en la mantención de los niveles de serotonina.

El BH4 es un factor de regulación de neurotransmisores como serotonina, dopamina, la conversión de la fenilalanina en tirosina y la función relacionada del lenguaje. MTR y MTRR (metionina/metionina sintasa reductasa), son dos genes que trabajan juntos en la utilización de la vitamina B12 para la conversión de homocisteína en metionina. NOS (óxido nítrico sintasa), importante en la detoxificación de amoniaco como parte del ciclo de la urea. ACAT 102 (acetil coenzima A acetiltransferasa) relacionado con el equilibrio lipídico,

Otro de los factores involucrados es una variación en el gen de la oxitocina, hormona sintetizada por neuronas localizadas el núcleo hipotalámico paraventricular y el núcleo supraóptico. La oxitocina tiene un papel neuromodulador que regula distintos aspectos de la interacción social. Además, se han descrito anomalías en la señalización glutamatérgica, GAbAérgica, serotoninérgica y dopaminérgica.

Los estudios neuroanatómicos han logrado identificar alteraciones en el desarrollo cerebral



en los niños con TEA al compararlos con el de los niños neurotípicos. En los dos primeros años de vida, el cerebro de los niños con TEA presenta alteraciones encefálicas en áreas encargadas del procesamiento y utilización de la información social, emocional, cognitiva, las funciones pragmáticas y el lenguaje como el cerebelo, la amígdala y el sistema límbico, estructuras corticales y subcorticales involucradas en el contacto visual y las habilidades sociales. El núcleo accumbens presenta alteraciones que determinan una respuesta selectiva a los estímulos que consideran interesantes, lo

cual permitiría explicar los intereses y las actividades restringidas características de este trastorno.

Existe evidencia de la importante participación del **lóbulo parietal inferior (LPI)** en diversas capacidades mentales básicas y complejas en relación con la comunicación e interacción humana. Se ha demostrado que existe una disociación funcional entre las regiones anterior y posterior del LPI en humanos, y que además estas subregiones anterior y posterior difieren en su especialización funcional en los hemisferios cerebrales.

La región anterior de LPI derecho tiene una mayor relación con la reorientación de la atención mientras que el izquierdo se asocia con procesos semánticos. Las regiones posteriores derecha e izquierda se asocian con la capacidad de adoptar la perspectiva mental de los demás.

Esta especialización funcional entre las regiones anterior y posterior del LPI existe también con respecto a la conexión del resto del cerebro con estas regiones. Además de lo anterior, se sabe que el LPI es una interfase entre múltiples sistemas neurales y en diferentes niveles de abstracción neurocognitiva.

La intervención biomédica considera estos factores en su conjunto y propone un modelo de tratamiento que incluye en primer lugar la participación de la familia, tanto la familia nuclear como la extendida, el estudio y tratamiento de las patologías concomitantes presentes como la toxicidad (acumulación de sustancias tóxicas producto de la alimentación, carga tóxica del ambiente, acumulación de metales pesados), las alteraciones digestivas (alergia alimentaria, disbiosis, alteraciones del páncreas endocrino, alteraciones del hígado, **SIBO (sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado)**), las alteraciones hormonales (hipotiroidismo y estrés adrenal crónico), alteraciones de la inmunidad (desequilibrio inmunitario), los déficits de micro y macronutrientes, la inflamación crónica permanente (especialmente intestinal y encefálica), apoyo con terapias específicas (fonoaudiología, terapia ocupacional, kinesiología), entre otras.

En resumen, el tratamiento de los TEA requiere de un manejo integral en el que la participación de la familia es fundamental.

Dra. Sonia Schneider Rivas
Profesor Titular de Pediatría - UCLEA
Jefe Unidad Pediatría y Autismo
Centro Médico Diagnóstico LotusMed - Chile