



Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

ISSN: 0325-2957

ISSN: 1851-6114

actabioq@fbpba.org.ar

Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires  
Argentina

Benhaim, Marcela Estela; Canella, Viviana Guadalupe; Pengue, Claudia; Sandagorda, Angélica; Cabrera Grosso, Javier; Esper, Marcelo; Cambiazzo, Silvia; López, Susana Verónica

**Neurobiología, neurociencia e inmunología en el espectro autista**

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, vol. 54, núm. 2, 2020, -Junio, pp. 173-182

Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires  
Argentina

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53563407008>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org



Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso  
abierto

## Neurobiología, neurociencia e inmunología en el espectro autista

- Marcela Estela Benhaim<sup>1a\*</sup>, Viviana Guadalupe Canella<sup>2a</sup>, Claudia Pengue<sup>3a</sup>, Angélica Sandagorda<sup>4a,b</sup>, Javier Cabrera Grosso<sup>5a,b</sup>, Marcelo Esper<sup>6c</sup>, Silvia Cambiazzo<sup>2d</sup>, Susana Verónica López<sup>7a</sup>

<sup>1</sup> Bioquímica. Especialista Consultora en Inmunología.

<sup>2</sup> Bioquímica.

<sup>3</sup> Bioquímica. *Magister* en Microbiología molecular.

<sup>4</sup> Licenciada en Psicología y en Psicopedagogía.

<sup>5</sup> Licenciado en Fonoaudiología. Neurolingüista.

<sup>6</sup> *Magister* en Educación para Profesionales de la Salud.

<sup>7</sup> Bioquímica Especialista en Bioquímica Clínica-Endocrinología.

<sup>a</sup> Universidad de Morón, Morón, Argentina. Universidad Abierta Interamericana, Argentina.

<sup>b</sup> Centro Aprende Conmigo, Argentina.

<sup>c</sup> Centro Educativo Terapéutico Claudina Thévenet, Argentina. Universidad Abierta Interamericana, Argentina.

<sup>d</sup> Hospital General de Agudos Doctor Teodoro Álvarez, CABA, Argentina.

Universidad de Morón, Cabildo 134, Morón, Argentina.

\* Autor para correspondencia.

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

### Resumen

Se realizó un estudio sobre treinta pacientes con trastorno del espectro autista (TEA) que asisten para su atención a centros especializados que funcionan en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y en el conurbano bonaerense. A todos ellos se les efectuó un estudio psico-neuro-cognitivo exhaustivo, según la escala IDEA (Inventario del Espectro Autista) que tiene el objetivo de evaluar doce dimensiones características significativas en estos pacientes, con cuatro niveles de puntuación en cada una de las dimensiones estudiadas. Los padres o tutores completaron una encuesta con datos epidemiológicos y se investigaron posibles factores de alergias y/o intolerancias presentes. Esta encuesta también se hizo extensiva a otras familias con niños autistas, para que los datos epidemiológicos fueran representativos de una población mayor. Sobre los treinta pacientes estudiados se dosaron anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa, ambos asociados con la enfermedad celíaca; IgE total, asociada a procesos de alergia y a parasitosis; homocisteína sérica o urinaria, cortisol sérico o urinario y factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Se trataron de establecer posibles asociaciones causales entre los parámetros estudiados y las manifestaciones de los trastornos autistas.

**Palabras clave:** Trastornos del espectro autista; Alergias; Intolerancia al gluten; Marcadores inmunológicos; Factor neurotrófico derivado del cerebro

### *Neurobiology, neuroscience and immunology in autism spectrum disorders*

### Abstract

*Thirty patients with autism spectrum disorder (ASD) who attend specialized centers in Buenos Aires and its suburbs were carefully studied. All of them underwent a psycho-neuro-cognitive study. The psychologists used the IDEA (Autism Spectrum Inventory) scale which is focused on twelve characteristicly significant dimensions with four typical levels in each of those dimensions studied. Their parents or guardians completed a survey with epidemiological data and possible factors of allergies and/or intolerance presence were investigated. This survey was also distributed among other families with children with ASD condition so that the epidemiological results were taken from a larger number of cases. Anti-endomysial and anti-transglutaminase*

*antibodies usually related to celiac disease, total IgE related to allergic processes, homocysteine measures in serum or urine, cortisol measured in serum or urine and brain-derived neurotrophic factor (BNDF) were dosed in all the cases. The aim was to establish possible causal associations between the studied parameters and the manifestations of the autism spectrum disorder.*

**Keywords:** *Autism spectrum disorders; Allergies; Gluten intolerance; Immunological markers; Neurotrophic factor derived from the brain*

## Neurobiologia, neurociência e imunologia nele espectro autista

### Resumo

*Foi conduzido um estudo em trinta pacientes com transtorno do espectro autista (TEA) que para serem atendidos frequentam centros especializados que operam na Cidade Autônoma de Buenos Aires e seus arredores. Todos eles foram submetidos a um exaustivo estudo psico-neurocognitivo, de acordo com a escala IDEA (Inventário do Espectro Autista) que visa avaliar doze características significativas desses pacientes, com quatro níveis de pontuação em cada uma das dimensões estudadas. Os pais ou responsáveis responderam uma pesquisa com dados epidemiológicos e foram pesquisados possíveis fatores de alergias e / ou intolerâncias presentes. Essa pesquisa também foi estendida a outras famílias com crianças autistas, de modo que os dados epidemiológicos fossem representativos de uma população maior. Anticorpos antiendomíseo e antitransglutaminase foram dosados nos trinta pacientes estudados, ambos associados à doença celíaca; IgE total associada a processos de alergia e a parasitose; homocisteína sérica ou urinária, cortisol sérico ou urinário e fator neurotrófico derivado do cérebro (BNDF). Tentou-se estabelecer possíveis associações causais entre os parâmetros estudados e as manifestações dos transtornos autistas.*

**Palavras-chave:** *Transtornos do espectro autista; Alergias; Intolerância ao glúten; Marcadores imunológicos; Fator neurotrófico derivado do cérebro*

## Introducción

En este trabajo se parte del modelo que considera que los trastornos del espectro autista (TEA) tienen un origen orgánico y multifactorial, con una base genética. A menudo los genes involucrados se transmiten silenciados y se cree que ciertas condiciones podrían llevar a su activación, entrando entonces en consideración el campo de la epigenética (1). Esas condiciones que pueden ser llamadas ‘desencadenantes’, pueden ser ambientales, como lo son la exposición a ciertos virus, vacunas, metales tóxicos y alimentos, estímulos ambientales sensoriales, afectivos y de interacción con el medio ambiente social (2).

Se ha demostrado que niños con autismo tienen una reactividad inmunomediada aumentada al gluten, pero el mecanismo de este aumento no está claro y podría ser distinto de aquel que tiene lugar en individuos afectados de enfermedad celíaca (3). En niños con autismo se ha comprobado la existencia de cantidades excesivas de una levadura llamada *Candida albicans*, como parte de la microbiota intestinal (4). Al proliferar este hongo en el intestino, puede cambiar su anatomía y fisiología, dejando de ser una levadura para convertirse en un seu-

domicelio fúngico. Ese estado fúngico produce rizoides altamente invasivos que pueden penetrar en la mucosa intestinal y aumentar significativamente su permeabilidad. Se facilita así la introducción en la sangre de sustancias tóxicas, proteínas mal digeridas y otras que pueden actuar como antígenos alterando severamente el sistema inmunitario. La excesiva permeabilidad intestinal puede, a su vez, deteriorar los receptores nutricionales celulares, y favorecen la mala absorción y dar como resultado la desnutrición. Estos eventos anormales pueden ser factores que contribuyan a la presencia de conductas inapropiadas. En los niños con autismo, la microbiota intestinal realiza menos del 5% de las funciones metabólicas que debería realizar en una situación de normalidad (5). El deterioro de la función podría ser el enlace para explicar la asociación entre el autismo, la respuesta inmune inadecuada, la alergia a múltiples alimentos, el sobrecrecimiento de hongos, así como el déficit de nutrientes. Ciertos péptidos de gluten y caseína podrían unirse a los receptores opioides en el cerebro y desencadenar un potente efecto sobre el comportamiento (como la heroína o la morfina), esto puede causar problemas, como somnolencia, mareo, falta de atención, comportamientos agresivos y

compulsivos, entre otros (6). Se ha informado también en muchos casos, que los individuos afectados por estos trastornos descriptos, tienen el sistema inmune alterado hasta el punto de que muchas veces la enfermedad es catalogada como un desorden del sistema inmune (7). Entre las alteraciones del sistema inmune más frecuentes aparecen los casos de hipersensibilidad, en los que la respuesta inmune es cuali- o cuantitativamente errónea. Desde el punto de vista de la inmunidad humoral, se ha hallado que los niños con TEA presentan niveles elevados de IgE, como evidencia de una respuesta de tipo alérgica, así como niveles séricos elevados de IgG y presencia de autoanticuerpos contra elementos neuronales, que han sido interpretados como evidencias de una respuesta autoinmunitaria (8).

El cortisol, hormona glucocorticoide sintetizada en las glándulas suprarrenales, es considerada la hormona del estrés, pues el organismo la secreta ante situaciones de emergencia para ayudar a enfrentar problemas. Ante una situación de alarma y estrés, el cerebro envía un mensaje a las glándulas adrenales para que liberen cortisol, lo cual lleva, a su vez, a una liberación de glucosa a la sangre para abastecer de energía los músculos (9). Todas las funciones anabólicas de recuperación, renovación y creación de tejidos se paralizan y el organismo cambia a un estado de metabolismo catabólico para resolver esa situación de alarma. En cuanto al cortisol y el autismo, se sabe que los niños autistas fueron expuestos a cantidades altas de cortisol durante su etapa prenatal y que el estrés en estos pacientes puede correlacionarse con mayores problemas gastrointestinales (10).

Se cree que en personas con TEA existe un error de comunicación entre las diferentes áreas del cerebro y las neuronas que se comunican entre sí en redes. Se ha postulado también que el mal funcionamiento cerebral podría ser secundario a la neurotoxicidad de químicos ambientales a los que el individuo es expuesto durante la gestación y/o en el momento después del nacimiento (11). La metilación, que es una reacción bioquímica vital en el cuerpo para la función y estructura del ADN y ARN y clave en la producción de energía, es el principal mecanismo epigenético (factores genéticos que son determinados por el ambiente celular y no por la herencia) y allí la homocisteína podría tener un valor importante.

En las personas con autismo, alteraciones en esta vía metabólica pueden afectar funciones de cognición, en particular la concentración, la atención y el lenguaje.

Los investigadores también analizaron la hipótesis de que el problema podría deberse en algunos casos a la mutación del gen Nhe6, que tiene también la isoforma Nhe9, altamente expresada en el cerebro, hipocampo y corteza y que se relaciona con la ramificación neuronal. Ouyang *et al.* (12) demostraron que la delección en Nhe6 da como resultado la presencia de endosomas hiperacidificados y señalización BDNF/TrkB alterada *in vitro*.

La falla en este gen hace que no se exprese un receptor en la superficie de las células del hipocampo. Una posibilidad para resolver este último problema podría ser administrar una sustancia llamada factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) directamente a las células. Se encontró que si se les da a las células BDNF extra, éstas producen un crecimiento y una ramificación axonal y dendrítica similar a los de las neuronas normales. Diversos estudios realizados en los Estados Unidos y Europa (APNA) avalan que las intervenciones nutricionales en niños con TEA presentan mejorías en alguno de los siguientes síntomas: interacción social, trastorno del sueño, hiperactividad, agresividad o patrones estereotipados de conducta (13).

Según el modelo que considera que el TEA tiene un origen orgánico y multifactorial, de tipo genético, y asumiendo que ciertas condiciones podrían llevar a la activación de genes silenciados por una epigenética ambiental (virus, vacunas, exposición a metales tóxicos, alimentos), se pretendió probar que con algunos estudios inmunológicos y neurobiológicos adicionales se podría estar en condiciones de ver si algunos de los pacientes autistas podrían ser beneficiados con dietas adecuadas y disminución de potenciales tóxicos que interferirían en el desarrollo cerebral.

Para ello se decidió:

- a. Conocer la ocurrencia y variedad de las distintas patologías de TEA en una población de Buenos Aires y del conurbano bonaerense que concurren a atenderse en centros especializados;
- b. realizar a todos los pacientes un estudio psicológico que incluya también el estudio de posibles alergias o intolerancias concurrentes. En el estudio psicológico se utilizó el puntaje de cribaje para pacientes infanto-juveniles que surgió del inventario IDEA (Inventario del Espectro Autista);
- c. relevar entre los familiares directos la presencia de diabetes, obesidad, enfermedades autoinmunes, intolerancias;
- d. realizar estudios de laboratorio para conocer su estatus inmunológico, inmunoglobulinas y cortisol, de procesos de metilación y transmetilación a través de la vía de homocisteína y de mediadores neurológicos relacionados con el aprendizaje como el BDNF;
- e. buscar correlaciones estadísticamente significativas entre los trastornos del espectro autista y la presencia de alergias o intolerancias y los valores de los marcadores bioquímicos examinados.

## Materiales y Métodos

En su mayor parte, los pacientes incorporados al estudio provinieron del centro Aprende Conmigo de Ramos Mejía y del centro Claudina Thévenet de Buenos Aires y Bella Vista. Todos los padres o tutores fueron asesorados

sobre la investigación y firmaron un consentimiento escrito en el que autorizaron la participación de los pacientes.

Para cumplir los objetivos relacionados con aspectos epidemiológicos sobre una base mayor de intervinientes, se entregaron encuestas personalmente y también se pusieron en una plataforma *ad hoc* en *internet* y a partir de ellas se obtuvieron los datos de 140 participantes que fueron tabulados y procesados estadísticamente. Se realizó la extracción de sangre a 30 pacientes, cuyos familiares autorizaron también este procedimiento. El resto no lo permitió y no hubo otra causa de exclusión.

Todos los participantes que cumplían con los criterios para ser incluidos en trastornos del espectro autista (DSM-5; APA, 2013) fueron atendidos en los centros provinciales a través de un trabajo conjunto de psicólogos, médicos, psicopedagogos y neurolingüistas de dichos centros, lo que facilitó el trabajo de correlación de los datos bioquímicos con los aspectos psico-cognitivos. Fueron incluidos antecedentes médicos, nivel de gravedad del IDEA, aspectos cognitivos, comunicación y lenguaje, socialización, anticipación y flexibilidad, simbolización y aspectos sensoriales. El 58,33% presentaba autismo grave, 8,33% moderado y 33,33% leve (según la escala IDEA). El rango de edades fue entre 1 y 35 años con un promedio de 5,8 años (solo dos pacientes mayores de 21). Se permitió a los autores acceder a las historias clínicas y se consideraron aquellas situaciones que hubieran podido influir en la interpretación de los resultados.

Las extracciones de sangre se hicieron en varias fechas, a pacientes con ayuno de seis horas, con tubos de extracción pediátrica sin el agregado de anticoagulantes para la obtención de suero y con EDTA para la obtención de plasma. Se centrifugaron las muestras du-

rante quince minutos a 3.000 r.p.m.; se separó la fase líquida y se colocó, en alícuotas, en *freezer* a -18 °C. Las extracciones fueron realizadas por personal calificado en los centros Aprende Conmigo y Claudina Thévenet y las muestras fueron trasladadas de acuerdo con las normas de bioseguridad a los laboratorios del Hospital Álvarez y de la Universidad de Morón.

Sobre las muestras se realizaron los siguientes estudios: anticuerpos antiendomisio IgA, anticuerpos antitransglutaminasa IgA, homocisteína, IgE, BDNF y cortisol. El cortisol y la IgE fueron medidos por el método Eqlia Electroquimioluminiscencia con un aparato Cobas e411 (Roche Diagnostics, Hitachi, Tokio, Japón).

Para la determinación de BDNF se utilizó un *kit* ELISA *Human free BDNF Quantikine* DBD00.

## Resultados

De las encuestas de las familias participantes se desprendió que:

- El 78% de los pacientes con autismo era del sexo masculino.
- Entre los familiares directos de los pacientes se encontró diabetes en el 56% de los casos, enfermedades en la glándula tiroidea en el 52%, obesidad en el 32% y artritis en el 25%.
- Con respecto a la presencia de estas enfermedades en madres o abuelas maternas, se recabaron los siguientes datos: enfermedades tiroideas 28%, obesidad 18,5%, diabetes 13,5% y artritis 6% (Fig. 1) (Fig. 2).

Los resultados del grupo que accedió a análisis bioquímicos y neuro-psicológicos se pueden apreciar en la Tabla I.

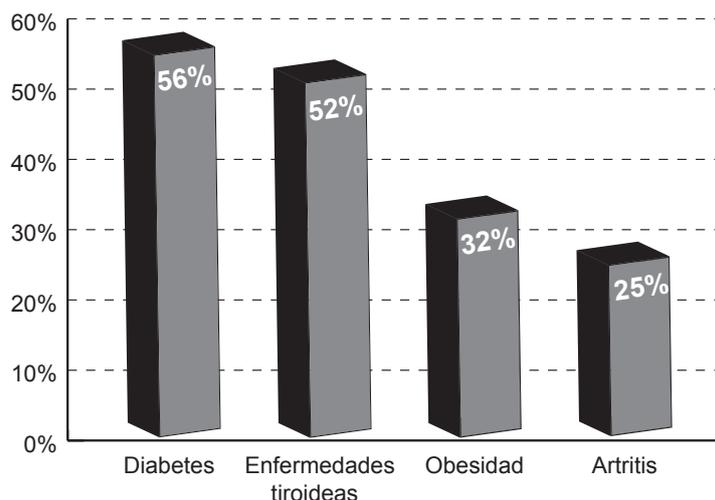


Figura 1. Antecedentes familiares de enfermedades más comunes.

Estos antecedentes se refieren no sólo a la línea materna (Fig. 2) sino también a la paterna y, además, a los vínculos colaterales (hermanos, tíos).

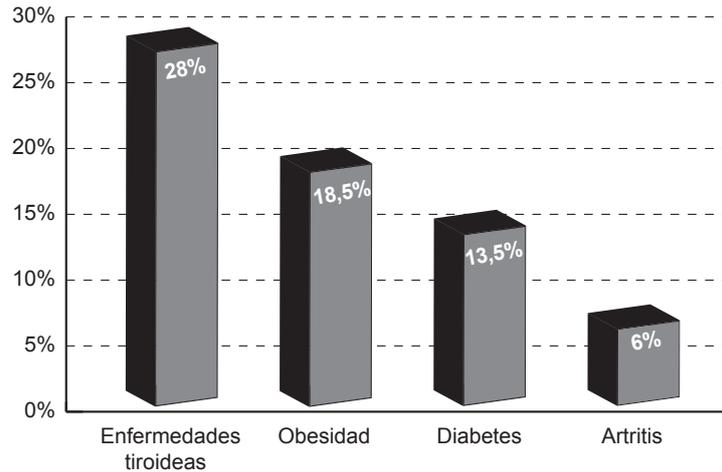


Figura 2. Enfermedades más comunes relacionadas con madres o abuelas maternas.

Tabla I. Resultados de los estudios realizados a 30 pacientes.

Identificación pacientes - Unidades	Nivel de autismo - Escala IDEA	BDNF pg/mL	Anticuerpos anti gliadina	Anticuerpos anti-transglutaminasa	Cortisol µg/dL	IgE mUI/mL	Homocisteína µmol/L	Edad - años
1	3	34.954	negativo	negativo	4,3	341,2	5,6	9
2	1	26.797	negativo	negativo	7,44	33,64	5,9	7
3	3	32.526	negativo	negativo	12,57	140,9	5,1	10
4	2	23.684	negativo	negativo	10,62	418,5	5,53	5
5	3	49.422	negativo	negativo	8,58	109,6	7,7	9
6	3	40.133	negativo	negativo	7,75	14,63	6,3	7
7	2	35.314	negativo	negativo	10,23	29,36	4,6	6
8	1	23.358	negativo	negativo	6,31	351,1	6	7
9	2	28.325	negativo	negativo	18,83	73,46	3,9	4
10	3	34.999	negativo	negativo	8,95	423,8	5,4	10
11	1	30.133	negativo	negativo	6,24	825,5	7,4	5
12	3	33.565	negativo	negativo	5,09	368,1	7,1	7
13	3	46.015	negativo	negativo	6,89	6,89	6,6	11
14	1	52.142	negativo	negativo	5,84	935	9,7	8
15	2	39.296	negativo	negativo	1,68	317,9	12,7	15
16	3	48.981	negativo	negativo	8,22	114	8,8	32
17	3	64.154	negativo	negativo	13,08	40,37	10,7	34
18	2	36.383	negativo	negativo	4,91	5,23	10,5	12
19	3	53.239	negativo	negativo	8,68	17,7	12,7	9
20	1	*907	negativo	negativo	24,56	94,6	6,5	7
21	1	*1.467	negativo	negativo	14	14,32	9,6	10
22	3	*9.253	negativo	negativo	11,64	38,84	4,3	5
23	2	*2.923	negativo	negativo	8,22	164,1	5,3	12
24	2	*2.289	negativo	negativo	3,81	2.500	10,6	8
25	2	37.819	negativo	negativo	8,72	928	9,8	10
26	1	29.583	negativo	negativo	7,39	2.500	9,5	13
27	2	16.482	negativo	negativo	8,01	180	12,9	9
28	1	36.223	negativo	negativo	17,54	1.800	5,8	6
29	2	28.536	negativo	negativo	7,24	45	6,8	8
30	2	16.437	negativo	negativo	9	38	5,8	9

\* Valores de BDNF obtenidos a partir de plasmas. Todos los demás se procesaron a partir de sueros. Esto fue así porque las extracciones fueron dificultosas y no alcanzó la muestra para procesarlas del suero. No se consideró conveniente repetir la extracción porque resultan muy traumáticas en pacientes con estas patologías. BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro. IDEA: inventario del espectro autista.

- El 65% tuvo valores de IgE superiores a lo normal para su edad. El promedio muestral fue de 422 mUI/mL y su mediana fue 152,5 mUI/mL. Los valores de referencia son: en adultos hasta 100 mUI/mL y en niños menores de 10 años la cifra del valor normal es su edad expresada en años seguida de 0 (1 año: hasta 10, etc.). Los valores de referencia de IgE en niños se contrastaron con una muestra poblacional de 100 pacientes pediátricos sin manifestaciones clínicas de alergia que concurren a atenderse en el laboratorio del Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez. Este 65% estuvo distribuido homogéneamente, de modo que el resultado no pareció vinculado a diferencias de sexo y edad. En esta instancia no se realizaron estudios para descartar parasitosis en estos pacientes.
- En el 100% de la muestra los marcadores serológicos estudiados en enfermedad celíaca (anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso IgA) resultaron negativos.
- Ninguno de los pacientes tuvo valores de homocisteína superiores a lo normal y solo dos de ellos tuvieron valores por debajo del rango normal.

El promedio muestral fue 7,64  $\mu\text{mol/L}$  y la mediana 6,55  $\mu\text{mol/L}$  para un intervalo de referencia entre 5 y 15  $\mu\text{mol/L}$  (Fig. 3).

- En un 69,23% los cortisolos séricos y/o urinarios fueron inferiores a lo normal según rango etario. El promedio de cortisol sérico en la población dio 8,97  $\mu\text{g/dL}$  con una mediana de 8,22  $\mu\text{g/dL}$  (para un intervalo de referencia entre 10 y 20  $\mu\text{g/dL}$ ). Todos los pacientes que tuvieron cortisol bajo en suero también lo tuvieron en orina. Los valores de referencia para cortisol urinario son entre 50 y 180 ng/mg creatinina. Este porcentaje estuvo distribuido homogéneamente, de modo que el resultado no pareció vinculado a diferencias de sexo y edad (Fig. 4).

Los promedios de BDNF para plasma y suero resultaron superiores a la media tomada en voluntarios sanos. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p \leq 0,05$  ANOVA). Los valores muestrales en pacientes con TEA fueron de 35.940 pg/mL en suero y de 3.368 pg/mL en plasma con EDTA y los valores promedios en voluntarios sanos fueron de 27.795 y 428, respectivamente. En siete de los pacientes se obtuvieron valores

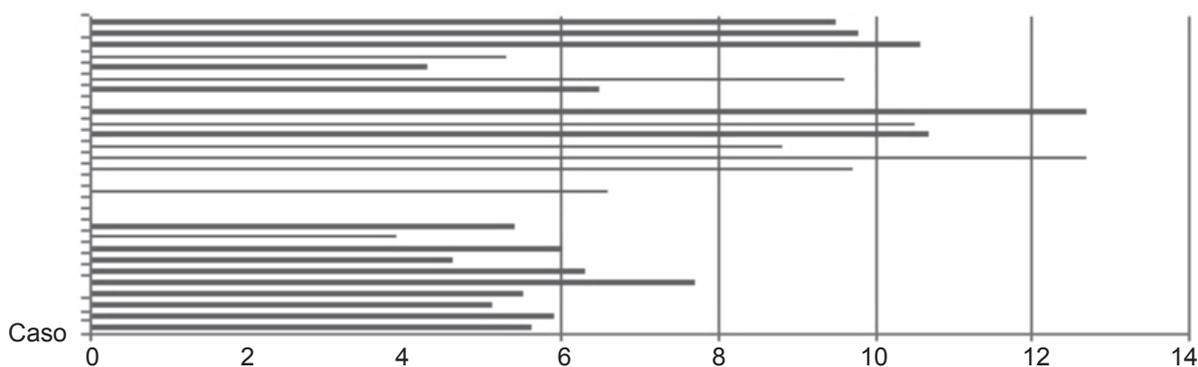


Figura 3. Concentración de homocisteína en  $\mu\text{mol/L}$

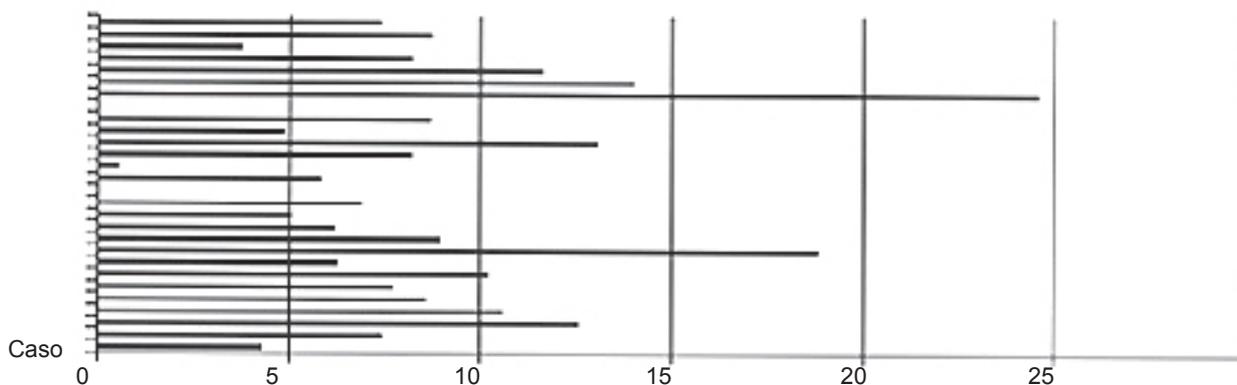


Figura 4. Concentración de cortisol en  $\mu\text{g/dL}$

por encima del rango de referencia, sin que se observara una diferenciación según sexo o edad. Los cálculos para los *tests* de ELISA no automatizados se hicieron con el programa *Graph Pad Prism*.

## Discusión y Conclusiones

Los individuos con TEA se caracterizan por presentar compromiso en la integración social, el desarrollo del lenguaje, intereses restringidos y conductas estereotipadas. Estos trastornos afectan a una de cada 68 personas, y constituyen el desorden mental hereditario más frecuente, con un claro predominio en varones (14). En el grupo estudiado un 78% correspondió al sexo masculino, lo que coincide con los datos epidemiológicos informados a nivel internacional. Se ha descrito que los niños que desarrollan autismo parecen haber estado expuestos durante el embarazo a niveles elevados de algunas hormonas, como la testosterona, la progesterona y el cortisol (15). El hecho de haber estado expuestos a cantidades elevadas de estas hormonas en el útero podría ayudar a explicar por qué el autismo es más común en varones que en mujeres. Se pudo detectar, en muestras de líquido amniótico de 128 varones, diagnosticados más adelante con el trastorno de espectro autista, que las hormonas esteroideas sexuales y el cortisol estaban más elevados en comparación con las de un grupo de hombres con desarrollo típico. Es decir que ya en líquido amniótico parecen tener un promedio más elevado de todas las hormonas esteroideas (16). No se halló ninguna relación entre presencia de autismo y orden de nacimiento del niño en la familia.

Inicialmente, Kanner (17) se refirió al autismo como una enfermedad de origen psiquiátrico. A partir de la década del '60 se habló de su origen orgánico y multifactorial, de tipo genético, ambiental (virus, vacunas, exposición a metales tóxicos), susceptibilidad ante derivados de las proteínas que provienen de la leche y el gluten, que tienen un efecto opioide capaz de alterar la recepción e integración de los estímulos. Estos péptidos atraviesan la pared intestinal y llegan hasta el cerebro, interfieren con la transmisión de impulsos nerviosos, y provocan un efecto profundo en la conducta y el desarrollo. En 1964 se hicieron los primeros estudios del autismo con relación a la dieta. Fue entonces cuando se planteó el origen orgánico del autismo y el tratamiento biológico y del aprendizaje. Los fenómenos epigenéticos son procesos biológicos normales, necesarios para la vida de la célula y del individuo, especialmente vinculados con el desarrollo embrionario. Así como alteraciones en el código genético –ej.: mutaciones o cambios en la secuencia del ADN– pueden generar TEA, fenómenos que comprometen los distintos procesos epigenéticos o epimutaciones (alteraciones que cambian el funcionamiento o expresión de un gen, sin

haber modificado la secuencia del ADN) han demostrado también tener importancia en la génesis de los trastornos del neurodesarrollo. Es necesario remarcar que las alteraciones del mecanismo epigenético pueden ser congénitas o post-natales, adquiridas o heredables, reversibles o irreversibles.

A partir de las encuestas se observó en este estudio, como hecho significativo perinatal, que una mamá de cada cuatro encuestadas tuvo problemas tiroideos. Es importante destacar que el trastorno funcional tiroideo es el segundo en prevalencia en endocrinología que puede afectar a la mujer en edad fértil. Se ha encontrado una clara correlación entre el grado de hipotiroidismo y la gravedad de las lesiones neurológicas en recién nacidos (18). Se ha observado también un menor desarrollo mental en los niños de madres con hipotiroidismo. Hay investigaciones que muestran que el hipotiroidismo subclínico materno puede contribuir a la aparición de características de TEA. También se observó que niños con autismo y sus madres muestran consistentemente bajos niveles de yodo. Por ello, la Asociación Americana de la Tiroides insta a las madres embarazadas a tomar suplementos de yodo para, entre otros objetivos, garantizar la salud mental de sus hijos.

La malabsorción de nutrientes parece implicar una permeabilidad creciente de los intestinos. Así, las proteínas que pasan a través de los intestinos sin ser absorbidas tienden a ser absorbidas por los intestinos de niños autistas, lo que puede causar problemas al convertirse en la sangre estas proteínas en metabolitos, así como provocar el aumento de la incidencia de las reacciones adversas del alimento (sensibilidad o alergia). Por ejemplo, la caseína en la leche puede descomponerse en apomorfina en sangre, que actúa como un narcótico, de lo que se deduce que algunas de las anomalías del comportamiento en niños autistas resultan de efectos similares a los causados por opioides de los metabolitos de la caseína. Cuando el autista tiene un sistema inmune mediado por células incompetentes se hace susceptible a ciertas dolencias como disbiosis intestinal e infecciones del oído, entre otras. La disbiosis intestinal es una condición en la cual la microbiota intestinal normal es sustituida por otra con microorganismos patógenos, especialmente *Clostridium difficile* y levaduras como *Candida albicans*, que pueden causar daños intestinales locales, tales como provocar que sus propios metabolitos sean absorbidos por el intestino alterado y generen trastornos en el comportamiento (19).

Es muy probable que el mecanismo involucrado, por el cual los pacientes con TEA son sensibles a las proteínas del gluten, sea diferente de los implicados en la enfermedad celíaca, ya que el 100% de los pacientes del presente estudio resultaron negativos para los anticuerpos contra la transglutaminasa. Por los resultados obtenidos se sugiere en cambio, que los mediadores alérgicos podrían estar implicados en los procesos ge-

neradores de los problemas de permeabilidad intestinal y no sólo por alergias mediadas por IgG, como comúnmente se describe, sino por mecanismos mediados por IgE (20), pero se requiere continuar con esta línea de investigación para poder confirmar la hipótesis y estudiar los mecanismos implicados.

Fue altamente significativo el hallazgo de IgE aumentada en el grupo de estudio. Esta inmunoglobulina está aumentada en las hipersensibilidades de tipo I y en infecciones parasitarias. La eliminación de alimentos con mayor probabilidad de provocar alergias por IgE y la minimización de la exposición a alérgenos inhalantes podrían causar una visible mejoría de síntomas y trastornos provocados por fuentes alimenticias y ambientales y que se han identificado mediante el examen. Asimismo, estos autores consideran que a todos los pacientes que tuvieron elevados valores de IgE se les debería pedir un examen parasitológico para descartar posibles parasitosis y, eventualmente, realizar el tratamiento correspondiente en caso de resultar positivo.

En la muestra estudiada se encontró que, en más de las dos terceras partes los valores de cortisol sérico o urinario fueron más bajos que los normales correspondientes a cada edad; y aun la media poblacional también fue inferior a lo normal. Investigadores de la Universidad de Cambridge (Reino Unido) han descubierto una relación entre los niveles reducidos de la hormona del estrés, cortisol, y la conducta antisocial en adolescentes varones (21). Ya Kanner en 1943 (17) describía que en este tipo de trastornos los pacientes presentaban la necesidad de una cierta igualdad en sus situaciones de vida, en rutinas y, asimismo, una resistencia a los cambios. La habilidad para reaccionar ante esos cambios está modulada por el eje hipotálamo-pituitario-adrenal, y esto se traduce, por ejemplo, en el aumento fisiológico del cortisol matutino al despertar. Se piensa que este aumento hace que el cerebro esté alerta, prepara el cuerpo para el día y para ayudar a la persona a que sea consciente de los cambios que ocurren a su alrededor. En un estudio llevado a cabo en la Universidad de Bath en 20 adolescentes con síndrome de Asperger, no se detectó este aumento matutino que sí se evidenció en un grupo control normal (22). Se piensa que esta diferencia en los niveles de hormonas de estrés puede ser muy significativa en la explicación de por qué los niños con TEA son menos capaces de reaccionar y hacer frente al cambio inesperado.

En cuanto a la homocisteína, ésta es un aminoácido que se metaboliza naturalmente en el organismo. Es un homólogo del aminoácido cisteína y deriva del aminoácido esencial metionina como resultado de la transformación de metionina a cisteína. En el cuerpo humano, la homocisteína es metabolizada por dos caminos que dependen de las vitaminas del complejo B: transulfuración a cisteína o remetilación a metionina.

El metabolismo de la homocisteína depende de los

niveles de vitamina B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> y ácido fólico y deficiencias de estas vitaminas, como también de la B<sub>2</sub> y errores de algunas enzimas –metilentetrahydrofolato reductasa tetrahydrofolato reductasa (MTHFR), cistationina B sintasa (CBS) y metionina sintasa (MS)– conllevan problemas metabólicos y aumento de los niveles de homocisteína en los tejidos (hiperhomocisteinemia) (23).

En el grupo en estudio no se observaron valores de homocisteína superiores a lo normal. Los niveles altos de homocisteína en autistas se correlacionaron de manera significativa y directamente con la severidad del déficit en habilidades de comunicación, pero no estarían relacionados con el déficit en la socialización o comportamiento repetitivo/restringido. Los pacientes con autismo que tienen valores altos de homocisteína serían aquellos que presentan una mutación en el gen MTHFR y ellos se beneficiarían con la administración de complejo vitamínico B. Los otros pacientes podrían no tener valores altos de homocisteína (24).

En todos los casos se obtuvo homocisteína disminuida en orina. Se vio en estudios recientes que los niveles urinarios de homocisteína y aminoácidos esenciales, tanto en los niños autistas no tratados cuanto en los tratados, son significativamente menores que los niveles de los controles.

Algunos investigadores encontraron que, si una madre tiene un nivel muy alto de ácido fólico, el riesgo de que su hijo desarrolle un TEA se duplica (25). También encontraron que los niveles elevados de vitamina B<sub>12</sub> en las nuevas madres serían potencialmente perjudiciales, al triplicar los riesgos. Y si se tienen niveles muy altos de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>, el riesgo de desarrollar TEA aumentaría 17,6 veces.

Se encontraron siete casos con valores de BDNF superiores a lo normal y promedios poblacionales en suero y en plasma significativamente superiores a controles normales. En un estudio piloto llevado a cabo en Japón con dieciocho pacientes autistas frente a un grupo normal, se encontraron también aumentos estadísticamente significativos que llevan a concluir que ese dato podría ser usado como criterio diagnóstico.

Otros investigadores también analizaron el problema de la mutación del gen Nhe6 en autistas, que está implicado en la ramificación neuronal. La falla en este gen hace que no se exprese un receptor en la superficie de las células del hipocampo. Una posibilidad sugerida para resolver este último problema sería administrar la sustancia llamada BDNF directamente a las células. Se encontró que las células, si se les da BDNF extra, producen un crecimiento y una ramificación axonal y dendrítica similar a las neuronas normales (12). Tal vez en estos pacientes habría un aumento de BDNF que intentaría compensar la deficiencia de conexiones e intentar una conexión neuronal normal, o bien puede ser que altos valores de BDNF hagan que se expresen altos niveles de receptores en el hipocampo pero que ellos

no sean funcionales, por estar bloqueados por alguna molécula con o sin actividad inmunológica.

Con respecto a los estudios psicológicos y de comportamiento en relación con los valores neuro-inmuno-endocrinológicos, ellos permiten decir que los valores de cortisol bajo se asocian especialmente a pacientes con conductas disruptivas y con poca flexibilización ante los cambios. Los valores de BDNF son significativamente altos comparados con la media normal y todos los pacientes con autismo severo grado 3 tuvieron valores superiores a 30.000 pg/mL.

Las conclusiones relevantes de este trabajo son:

Los mecanismos implicados en las intolerancias y alergias al gluten en pacientes con TEA parecen ser distintos que en pacientes con enfermedad celíaca.

Es necesario investigar y controlar los alérgenos que causan malestares y mecanismos que dañan la mucosa intestinal, lo cual lleva a comportamientos indeseables. Investigar y controlar posibles alergias al menos podría mejorar la calidad de vida de los pacientes.

No se encontraron casos de hiperhomocisteína. Probablemente en la población estudiada no había personas con mutaciones en el gen *Mthfr*, pero esto no puede ser afirmado.

Los valores de cortisol en sangre y orina resultaron bajos y esto podría estar relacionado con la falta de adaptación a los cambios, la necesidad de rutinas y las conductas disruptivas.

Los valores de BDNF son altos en autismo y no se hallaron correlaciones con los otros marcadores medidos.

## Correspondencia

Dra. MARCELA ESTELA BENHAIM  
Helguera 4445  
1419 CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES. Argentina.  
Correo electrónico: marcelabdec@hotmail.com

## Referencias bibliográficas

- García Robles R, Ayala Ramírez PA, Perdomo Velásquez SP. Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Rev Cienc Salud* 2012; 10 (1): 59-71.
- Arberas C, Ruggieri V. Autismo. Aspectos genéticos y biológicos. *Medicina* 2019; 79 (Supl. 1): 16-21.
- San Mauro-Martín I, Garicano-Vilar E, Collado-Yurrita L, Ciudad-Cabañas MJ. Can gluten contribute to degenerative and neuronal diseases? Still no evidence based results. *JONNPR* 2016; 1 (1): 3-12.
- Cilento C. Autismo. TGD. Causas biológicas. 2010. Disponible en: <http://tgd-elmundoensusojos.blogspot.com/2010/09/autismo-tgd-y-tdah-causas-biologicas.html>. (Fecha de acceso: 25 de abril de 2019).
- Carral F. Valoración y aceptación de la dieta en niños con autismo que realizan el tratamiento biomédico [Trabajo final]. Carrera de Lic. en Nutrición. Biblioteca Fundación Barceló, 2013.
- Salazar-Gonzales J. Nutrición y conducta: nos comportamos como comemos, digerimos, absorbemos y eliminamos. Madrid: Ed. Académica Española; 2016.
- Ashwood P, Wills S, Van de Water J. The immune response in autism: a new frontier for autism research. *J Leukoc Biol* 2016 Jul; 80 (1): 1-15.
- Pardo-Govea T, Solís-Áñez E. Aspectos inmunogenéticos del autismo: Revisión. *Investigación Clínica* 2009; 50 (3): 393-406.
- Greenstein B, Wood D. Endocrinología. Lo esencial de un vistazo. Barcelona: Ed. Médica Panamericana; 2016.
- Del Pozo I, Rivas Ortiz C. Cómo influye el estrés materno durante el embarazo en la psicopatología futura del feto [Tesina de maestría]. Master en psicología clínica y de la salud ISEP (Instituto Superior de Estudios Psicológicos). Barcelona, 2012.
- Arroyo HA, Fernández MC. Tóxicos ambientales y su efecto sobre el neurodesarrollo. *Medicina (Buenos Aires)* 2013; 73 (Supl. 1): 93-102.
- Ouyang Q, Lizarraga S, Schmidt M, Yang U, Gong J, Ellisor D, *et al.* Christianson syndrome protein NHE6 modulates TrkB endosomal signaling required for neuronal circuit development. *J Neuron* 2013 Oct; 80 (1): 97-112.
- López García MdelR. Manual de educación en alimentación y nutrición para padres de niños de tres a seis años diagnosticados con Síndrome del Espectro Autista de la Ciudad de Guatemala [Tesis]. Guatemala de la Asunción, Universidad Rafael Landívar; 2013.
- Arberas C, Ruggieri V. Trastornos generalizados del desarrollo. Aspectos clínicos y genéticos. *Medicina (B. Aires)* 2007; 67 (Supl.1): 569-85.
- Auyeung B, Baron-Cohen S, Whellwright S, Allison C. The autism spectrum quotient: children's version (AQ-Child). *J Autism Dev Disord* 2008 Aug; 38 (7): 1.230-40.
- Baron-Cohen S, Auyeung B, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Abdallah MW, Melgaard L, *et al.* Elevated fetal steroidogenic activity in autism. *Mol Psychiatry* 2015 Mar; 20 (3): 369-76.
- Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child* 1943; 2: 217-50.
- Castilla Peón MF. Hipotiroidismo congénito. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2015; 72 (2): 140-8.
- Maciques Rodríguez E. La nutrición: una estrategia de intervención en el niño autista. *Acta Medica* 2003; 11 (1): 26-37.
- Baio W. Association of food allergy and other allergic conditions with autism spectrum disorders in children. *JAMA New Open* 2018 Jun 1; 1 (2): e180279.
- Fairchild G, van Goozen SH, Stollery SJ, Brown J, Gardiner J, Herbert J, *et al.* Cortisol diurnal rhythm and stress reactivity in male adolescents with early-onset or adolescence-onset conduct. *Biol Psychiatry* 2008 Oct 1; 64 (7): 599-606.

22. Brosnan M, Turner-Cobb J, Munro-Naan Z, Jessop D. Absence of a normal cortisol awakening response in adolescent males with Asperger syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2009, Aug; 34 (7): 1.095-100.
23. Kaluzna-Czaplinska J, Żurawicz E, Michalska M, Rynkowski J. A focus on homocysteine in autism, *Acta Biochim Pol* 2013; 60 (2): 137-42.
24. Quintana Hernández D. Biomarcadores genéticos y metabólicos en el espectro autista. *Rev Cubana Genet Comunit* 2015; 9 (3): 14-22.
25. Raghavan R, Fallin M. Maternal plasma folate, vitamin B<sub>12</sub> levels and multivitamin supplementation during pregnancy and risk of Autism Spectrum Disorder in the Boston Birth Cohort. *FASEB J* 2016; 30 (1) Abstract Number 151.6.

**Recibido: 23 de junio de 2019**

**Aceptado: 4 de marzo de 2020**

Tabla II. **CUESTIONARIO**

Datos del paciente: .....					
Edad: .....					
Sexo: .....					
Número de hijo: .....					
Diagnóstico: .....					
¿El paciente presenta intolerancia a algún alimento? (¿le produce alguna reacción, diarrea, vómitos, gases, erupciones cutáneas etc.?)					
.....					
.....					
En el caso de haber contestado afirmativamente, ¿a cuál? .....					
.....					
El paciente ¿es alérgico? ¿a qué? .....					
.....					
Entre sus familiares, alguno sufre de:					
Obesidad:					
	Padre:	madre:	abuelos:	hermanos:	otros:
Diabetes:					
	Padre:	madre:	abuelos:	hermanos:	otros:
Artritis:					
	Padre:	madre:	abuelos:	hermanos:	otros:
Enfermedad tiroidea:					
	Padre:	madre:	abuelos:	hermanos:	otros:
Enfermedades autoinmunes: ¿cuál?					
	Padre	madre:	abuelos:	hermanos:	otros:
Asiste a escuela común: SÍ/NO					
Con maestro integrador: SÍ/NO					
Asiste a escuela especial: SÍ/NO					