
Nuevos aportes desde la microbiología para entender el autismo

New contributions from the microbiology in order to understand the autism

Lic. Mirielys Pérez Gutiérrez; ^I MSc. Mayda Rosa Perurena Lancho; ^{II} Dr. Gerardo Martínez Machín. ^{II}

I. Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de La Habana. La Habana, Cuba.

II. Laboratorio de Microbiología de Instituto Pedro Kourí de La Habana. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Fundamento: para entender el origen de los trastornos del espectro autista se necesita un enfoque etiológico multifactorial. Nuevas evidencias indican que desequilibrios en la composición de la microbiota intestinal pueden influir de manera desfavorable en el curso evolutivo de esta enfermedad por mecanismos fisiopatológicos bien establecidos. El artículo parte de una exhaustiva revisión de la literatura, para el desarrollo de futuras investigaciones.

Objetivo: analizar la información teórica existente sobre el rol de la microbiota intestinal en la evolución de los pacientes con trastornos del espectro autista.

Métodos: se realizó una revisión temática, a través de una búsqueda bibliográfica, desde el año 2000 hasta el 2016, sin restricciones de idioma. Se consultaron las bases de datos SciELO, Hinari, BVS, Lilacs, Medline y PubMed. Se seleccionaron 30 documentos, entre los que se encontraron publicaciones científicas nacionales e internacionales. Los términos localizados en el DeSC fueron: autismo, microbiota intestinal, disbiosis, disbacteriosis, intestino permeable.

Desarrollo: el papel de la microbiota humana se ha redefinido en la actualidad como un órgano más del organismo humano. Cuando se trastorna su delicado equilibrio natural, patógenos oportunistas, como es el caso de *Candida*, pueden crecer rápida y de forma agresiva, al causar daños en la permeabilidad de la mucosa intestinal, al permitir el paso de macromoléculas y residuos metabólicos al torrente sanguíneo, al generar cambios bioquímicos que se reflejan en agravamiento de la conducta del autista.

Conclusiones: en los últimos años se han publicado artículos que revolucionan el enfoque de

muchas enfermedades, al involucrar a la disbiosis intestinal con la severidad de los síntomas autistas. Se encontró un prometedor campo de investigación, donde se debe trabajar para identificar los microorganismos involucrados, definir su papel en la evolución de estos trastornos y estudiar las posibilidades terapéuticas para aliviar sus síntomas.

DeCS: TRASTORNO AUTÍSTICO; MICROBIOMA GASTROINTESTINAL; DISBIOSIS; MICROBIOMA GASTROINTESTINAL; LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO.

ABSTRACT

Background: in order to understand the origin of the dysfunctions of the autistic spectrum, an etiological and multifactorial approach is needed. New evidence indicates that imbalances in the composition of the intestinal microbiota can influence unfavorably in the evolutionary course of this illness due to very established physiopathological mechanisms. The article is the result of an extensive literature revision for the design of future research.

Objective: to analyze the existing theoretical information about the role of the intestinal microbiota in the evolution of patients with dysfunctions in autistic spectrum.

Methods: a thematic revision through a bibliographic search carried out from 2000 to 2016 was conducted, without any language barrier. Data bases SciELO, Hinari, BVS, Lilacs, Medline and PubMed were consulted. Thirty documents were selected, including national and international scientific publications. The localized terms in DeSC were: autism, microbiota, intestinal microbiota, disbiosis, dis-bacteriosis, permeable instestine.

Development: the role of the human microbiota has been redefined and it is recognized now as another organ in the human body. When there is a problem with natural balance, such as *Candida* - they can grow quickly and aggressively, causing damages in the intestinal permeability of the mucous one and allowing the macromolecules step and metabolic residuals to the sanguine torrent, generating biochemical changes that are reflected in worsening of the autism's behavior.

Conclusions: in the last years numerous articles that have revolutionized the focus of many pathologies have been published, involving the intestinal disbiosis with the severity of the autistic symptoms. Therefore, a promising investigation field was found, where people should work to identify the involved microorganisms, to define their roles in the evolution of these dysfunctions and to study the therapeutic possibilities to alleviate their symptoms.

DeCS: AUTISTIC DISORDER; GASTROINTESTINAL MICROBIOME; DYSBIOSIS; GASTROINTESTINAL MICROBIOME; REVIEW LITERATURE AS TOPIC.

INTRODUCCIÓN

El autismo es una enfermedad clínica, descrita por Leo Kanner en 1943 como una psicosis infantil precoz, que en la actualidad se define como un desorden del neurodesarrollo que implica un severo trastorno en múltiples áreas, como alteraciones en la interacción social, en el lenguaje, en la comunicación y como conductas estereotipadas, repetitivas y restrictivas, que se asocian de manera frecuente con trastornos del sueño, así como patrones de conducta auto agresiva e irritabilidad.^{1, 2}

Por la gravedad de sus síntomas y la temprana afectación del desarrollo del lenguaje y del comportamiento cognitivo y social, se le agrupa en la actualidad dentro de los trastornos del espectro autista (TEA), fenotipo más amplio que incluye, además del autismo, al Síndrome de Asperger y Trastorno generalizado del desarrollo no especificado.^{3, 4}

No todos los niños presentan todos los síntomas descritos como clásicos y ninguno de ellos es patognomónico o decisivo al aplicar el trascendental método clínico en su diagnóstico. Aunque algunos estudios e informes familiares señalan anomalías observables en los primeros 12-18 meses de vida, es en la actualidad a partir de los 24 meses cuando se aprecian, con mayor intensidad, los síntomas más característicos.⁵

Sobre la causa de los TEA, como se citó más adelante, existen múltiples teorías, ninguna es absoluta y se limitan a vincularlos a variedad de factores endógenos y ambientales, tales como alergias, intolerancias alimenticias, acción de tóxicos a veces contenidos en vacunas opiáceos

externos y hasta las infecciones por hongos o bacterias. No obstante se le otorga un peso especial a lo genético. El hecho de que ningún factor resulte necesario y suficiente, por sí solo, para explicar su origen, obliga a un enfoque etiológico multifactorial complejo.

Dicha multicausalidad y necesidad de enfoque complejo para comprender el origen de los TEA, determina que cualquier elemento invocado en su origen o que pueda resultar importante como desencadenante, lejos de ser descartado por su aparente poca importancia, sea objeto de un minucioso análisis, al tener en cuenta su posible aplicación preventiva o terapéutica.

Entre los elementos anamnésicos remotos de estos casos está reportado que desde la etapa de lactante menor hay antecedentes de cólico abdominal, infecciones bacterianas, virales, parasitarias y micóticas. También es frecuente la alergia al gluten y caseína así como a múltiples alimentos.⁶

Los niños ya afectados de TEA presentan con frecuencia, además de las manifestaciones psicopatológicas y del trastorno del neurodesarrollo, síntomas digestivos y extra digestivos. Los síntomas digestivos incluyen dolor abdominal, pirosis, diarrea crónica, flatulencia, sialorrea, vómitos, regurgitaciones, pérdida de peso, rumiación, bruxismo, irritabilidad, disentería, estreñimiento e impactación fecal.⁶

Alvaro Herrera I,⁶ refiere que, en la década del 90 del pasado siglo, fue reportada por los científicos Eufemia y Wakefield una asociación entre enfermedad inflamatoria intestinal crónica y autismo, por revelar un aumento en la permeabilidad intestinal, en pacientes con TEA sin síntomas o evidencia de enfermedad digestiva. Se ha detectado en ellos inflamación gastrointestinal superior e inferior con distintos grados de severidad.

Como se puede observar, el interés del punto de vista microbiológico de esta problemática, en los últimos años han aparecido planteamientos⁶ que no solo vinculan TEA y trastornos digestivos, sino de manera específica con disbiosis de la microbiota intestinal (antes llamada inversión de la flora intestinal), en especial por un incremento en la presencia de *Candida albicans* en el tracto digestivo.

Por la importancia de un enfoque multifactorial, del origen y factores influyentes en la aparición de los TEA, se propuso efectuar una revisión bibliográfica, centrada en el vínculo entre TEA y desbalances de la microbiota intestinal, tanto por su posible aplicación inmediata de medidas terapéuticas adicionales, para situar la posibilidad de investigaciones sobre este aspecto a desarrollar en el medio. Con ello no se niega la importancia de otros factores que puedan influir en la causa y curso de los pacientes afectados con TEA.

La prevalencia mundial de este trastorno es de 6,6 por 1 000 niños a los ocho años de edad, sin diferencias por razas o niveles sociales en Cuba, en especial La Habana, se establece un total de

0,4 por cada 1 000 entre tres y 13 años⁷ aunque pudiera verse como cifras muy bajas con respecto a lo reportado en el mundo, la población de niñas y niños con TEA no deja de representar un sector infantil que junto a sus familias son de manera severa impactados en calidad de vida y desarrollo, al tener en cuenta que se ha creado un subsistema de educación y atención integral, como respuesta de la dirección del país, que en la voz del propio Comandante en Jefe Fidel Castro⁸ lo calificó, al margen de números absolutos, como un problema que requería de atención diferenciada. Lo antes expuesto también motivó la realización del trabajo bibliográfico.

El trabajo tiene el objetivo de analizar la información teórica existente sobre el rol de la microbiota intestinal en la evolución de los pacientes con TEA, para la actualización de su conocimiento y desarrollo de futuras investigaciones que permitan su aplicación práctica.

MÉTODOS

Se realizó una revisión temática a través de una búsqueda bibliográfica que abarcó desde el año 2000, donde se reporta por primera vez el tema tratado, hasta el año 2016, sin restricciones de idioma. Los términos que se utilizaron localizados en el DeSC fueron: autismo, microbiota intestinal, disbiosis intestinal, disbacteriosis, intestino permeable y se consultaron las bases de datos SciELO, Hinari, BVS, Lilacs, Medline y PubMed. Fueron seleccionados 30 documentos que responden al objetivo, entre los que se en-

cuentran tesis y artículos científicos nacionales y extranjeros. Se revisaron además las referencias bibliográficas accesibles de los artículos elegidos para recuperar datos adicionales acerca del tema.

DESARROLLO

Existen muchas teorías del origen y los desencadenantes de los TEA, unas con mayores fundamentos que otras, a veces complementarias o incluso contradictorias, que ponen de manifiesto el desconocimiento general que aún existe de esta enfermedad, algunas, a las que limitamos esta revisión, son de especial interés microbiológico.

Infecciones entéricas por hongos o bacterias.

Gran cantidad de niños dentro del espectro autista, han sufrido de frecuentes infecciones respiratorias o del oído, son tratados con antibióticos orales, muchas veces de manera recurrente. Esto podría contribuir a una disminución de la comunidad bacteriana intestinal y al crecimiento de patógenos oportunistas. La infección de levaduras y bacterias, deteriora no sólo la microbiota intestinal, sino que además debilitan el sistema inmune y hacen que las paredes intestinales se vuelvan más permeables al paso de diversas sustancias nocivas, que no han sido digeridas de forma previa.

Entre estas se encuentran las exorfinas, por lo que con frecuencia los problemas asociados a la ingesta de gluten y caseína, se asociarían a la presencia de infecciones del tracto

digestivo.⁹

Un estudio realizado por Adams J, et al,¹⁰ demostraron tanto en animales como en humanos que incluso un tratamiento con dosis única de antibióticos puede dar lugar a una disminución de la concentración de bacterias que suelen considerarse benéficas, como *Bifidobacterias* spp. y *Lactobacillus* spp, así como a un incremento de los patógenos potenciales como las levaduras del género *Candida*.

Son importantes las evidencias reportadas de que en infantes con frecuentes desbalances en la microbiota intestinal, como los afectados por TEA, presentan un deterioro de la permeabilidad de las paredes entéricas, que en condiciones normales funcionan como una barrera defensiva, esto implicaría mayor posibilidad de paso al torrente circulatorio del organismo, tanto de los residuos metabólicos excretados por la microbiota, como de otras sustancias exógenas que transitan por el tubo digestivo.

Eje intestino-cerebro

El eje intestino-cerebro (o cerebro-intestino) es el nombre que reciben el conjunto de vías de comunicación entre estos órganos. En una conexión de tipo bidireccional, pues el sistema nervioso central envía información al intestino por vías neurógenas (nervio vago, o mediante mediadores solubles, entre ellos hormonas, neurotransmisores y citoquinas). Cambios generados a nivel intestinal pueden modular la función central utilizando similares estrategias de comunicación.^{11, 12}

En individuos sanos, el flujo de información entre intestino y cerebro es constante, al permitir

la regulación de eventos tan cotidianos como la sensación de saciedad. Sin embargo este eje está sujeto a alteraciones, aún existe comorbilidad entre enfermedades gastrointestinales y algunos trastornos del sistema nervioso central. Por ejemplo, la evidencia clínica indica que los trastornos afectivos se presentan con frecuencia en conjunto con desórdenes gastrointestinales, como diarrea o dolor abdominal. Por otro lado, en pacientes que reportan problemas digestivos o consultan por malestar gastrointestinal se encuentran signos de ansiedad y depresión con más frecuencia que en la población general. El correcto funcionamiento del eje es vital en el mantenimiento de la homeostasia, aparece involucrado en la causa de múltiples desórdenes metabólicos y mentales.¹¹⁻¹³

Un estudio realizado en La Habana en el 2011, en escolares del Centro Especial de Autismo Infantil Dora Alonso, Whilby M, et al,⁷ observaron a nivel clínico, una alta frecuencia de síntomas gastrointestinales. Al realizar una comparación entre 48 niños con TEA y su grupo control, concluyeron que la presencia de síntomas digestivos fue de manera significativa mayor en el grupo de autistas. El hallazgo de estos síntomas en niños TEA cubanos se corresponde con lo reportado en investigaciones internacionales y se relacionan a una historia de alergias alimentarias, problemas con el sistema inmune, infección por levaduras y otras sensibilidades químicas que provocan un desbalance del sistema digestivo. Se adicionan otras influencias externas como los antibióticos que pueden comprometer el equilibrio de la flora

intestinal normal y las funciones del mismo que conlleva a los síndromes con frecuencia asociados con los trastornos del espectro autista. Es un estudio interesante que demuestra la concomitancia entre autismo y trastornos digestivos, aunque presente solo datos clínicos, demuestra la necesidad de nuevas investigaciones que permitan esclarecer la causa de estos síntomas.

Microbiota intestinal

La microbiota intestinal (MI) es un consorcio complejo de más de 1 000 géneros/especies de bacterias, virus y en menor cantidad también se encuentran las levaduras, donde predominan las del género *Candida*, que se detectan en el 96 % de los neonatos al término de sus primer mes de vida. El genoma colectivo de esta microbiota, denominado microbioma, tiene más de cinco millones de genes es decir 150 veces más que el propio genoma humano.¹⁴

La MI forma con su huésped una estrecha simbiosis que es producto de cientos de miles de años de evolución conjunta: ella ejerce funciones metabólicas, nutricionales y de defensa que son indispensables al ser humano, mientras que este le entrega nutrientes y condiciones adecuadas para su desarrollo.¹¹

Esta interacción se establece de forma muy temprana en el individuo y juega un rol importante en el desarrollo del organismo. La maduración del sistema inmune requiere la presentación de moléculas inmunomodulatorias. Por ejemplo, bacterias como *Bacteroides fragilis* elaboran un polisacárido que dirige el desarrollo de los linfocitos T CD4.

Se estima que la actividad metabólica de la MI es equivalente a la del hígado, esto está ilustrado por el hecho que gran parte de los metabolitos encontrados a nivel circulante o en la orina son de origen bacteriano. En la práctica todas las moléculas que llegan al colon, tanto las endógenas, como las xenobióticas pueden ser metabolizadas por la MI, debido a la gran heterogeneidad de actividades enzimáticas expresadas por las poblaciones bacterianas presentes. Debido a su impacto fisiológico sobre el resto del cuerpo humano, la MI es en la actualidad reconocida como un órgano más del super-organismo humano.¹⁵⁻¹⁷

Es interesante considerar que la modificación de la microbiota intestinal en animales adultos sanos puede afectar las conductas y la activación del eje hormonal del estrés. Se ha demostrado que el consumo de probióticos, tiene el efecto de reducir los niveles de corticosterona en animales, así como también de generar efectos ansiolíticos y antidepresivos en ratones sanos.¹⁸⁻¹⁹

Enfermedades como la obesidad, diabetes tipo II, inflamatorias del intestino, alergias y otras relacionadas con el sistema nervioso central y la conducta, como autismo, ansiedad, depresión y dependencia al alcohol, han sido asociadas con disbiosis a nivel intestinal.¹⁸⁻²⁰

Puede entonces considerarse que la microbiota intestinal normal es un importante elemento de defensa del organismo humano y forma parte del adecuado funcionamiento del eje cerebro-intestino.

Disbiosis intestinal

Los principales *phylum* bacterianos que entran en la composición de la MI son *Firmicutes* y *Bacteroidetes* que representan alrededor del 90 % de las bacterias totales además de *Actinobacteria*, otros sub-dominantes tales como *Proteobacteria*, *Fusobacteria* y *Verrucomicrobia* también están presentes. Se estima que una gran cantidad de microorganismos, del orden de millones de billones, en su gran mayoría anaeróbicos, están albergados en el tubo digestivo, de manera principal en su parte terminal, el colon. La composición de la microbiota, además de la localización, es influida por la edad, el sexo, la raza y otros factores como: dieta, medicación (en especial antibióticos), estrés, tabaquismo o infecciones gastrointestinales.

De manera general se considera que la microbiota es funcional cuando su composición es de un 70 % de microorganismos gram negativos y 30 % gram positivos. La homeostasia del ecosistema digestivo determina el balance armónico entre microbio y hospedero. Cuando el equilibrio de esta composición es afectado se le denomina disbiosis intestinal.¹⁵

Estudios de disbiosis intestinal en Inglaterra Parracho H, et al,²¹ al emplear métodos de hibridación fluorescente *in situ*, señalaron diferencias en la microbiota de 58 niños con TEA al compararlos con 17 niños sanos. Los autores encontraron una mayor incidencia de disbiosis por *Clostridium histolyticum* en los niños autistas.

Otro estudio en Venezuela, Moreno X, et al,²² reportó que al cultivar las heces de 39 niños con TEA encontraron que 31 padecían algún

grado de disbiosis, aunque solo evaluaron el crecimiento de la microbiota intestinal aerobia que representan el 30 % alrededor de los microorganismos que constituyen el ecosistema gastrointestinal, lo cual restringe de manera considerable el número de bacterias a estudiar.

De forma similar un estudio de Brent L, et al,¹ al comparar la composición de la microbiota intestinal de niños autistas con trastornos intestinales con un grupo de niños no autistas de igual padecimiento y al utilizar el análisis metagenómico del gen ribosomal 16S-rRNA, los autores reportaron disbiosis intestinal en niños autistas por un decrecimiento en los niveles del *phylum Bacteroidetes*.

La comunidad microbiana equilibrada, crea un ambiente resistente, actúa como una barrera que previene la colonización de microorganismos no deseados, compite por receptores celulares, por limitación de nutrientes, la producción de bactericidas, la competición por sitios de unión y la excreción de metabolitos que inhiben el crecimiento de patógenos oportunistas. La desproporción de la microbiota intestinal, en especial, a partir de especies de *Candida*, es propuesta por muchos autores como la causa de desórdenes gastrointestinales que se han asociado a disímiles enfermedades, digestivas o no, desde la Colitis ulcerativa, hasta la Esclerosis múltiple.²³⁻²⁵

Candida

Las levaduras del género *Candida*, son organismos unicelulares, esféricos, no encapsulados, sin pigmentos carotenoides, con un diámetro que oscila entre los 3-6 y 6-12 µm. Son microorganismos dimorfos que forman pseudohifas, hifas y

blastoconidias, cuya forma de reproducción asexual es por gemación unipolar o multipolar. Habitan en casi todos los seres humanos, en las mucosas oscuras y húmedas de la boca, la vagina y la zona intestinal. Existen solo en pequeñas colonias, su crecimiento está controlado por el sistema inmune o por enfrentamientos con otros microorganismos de la microbiota. Cuando se trastorna este delicado equilibrio natural, *Candida* spp puede crecer rápida y de forma agresiva, causa trastornos.^{10, 24, 26}

Epidemiología de Candida

Es una infección cosmopolita. Se considera una de las infecciones oportunistas más frecuente en seres humanos. Su incidencia ha aumentado de manera considerable en los últimos 20 años. Afecta a individuos de cualquier edad, sexo o grupo étnico. Además, son habitantes habituales del aparato digestivo, respiratorio y regiones mucocutáneas del hombre. El sistema gastrointestinal humano tiene una población pequeña pero constante de *Candida*.^{27, 28}

Se conocen alrededor de 200 especies del género *Candida*, pero sólo unas pocas forman parte de la mucosa de los sistemas respiratorio, digestivo y genital femenino. Más de dos tercios de las especies no pueden crecer a 37 °C, es la razón principal que explica este número tan reducido. *Candida albicans* es la especie colonizadora principal de estas mucosas, al descubrir además hallazgos de *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. dubliniensis*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*.^{27, 28}

Patogenicidad de Candida spp:

El potencial patogénico de las levaduras varía de forma considerable. Éstas no son un componen-

te pasivo del proceso infeccioso, sino que poseen una serie de factores de virulencia. No existe un único factor que pueda ser considerado por sí solo como responsable de la patogenicidad, sino que se ha propuesto una combinación de diferentes factores que contribuyen a una o más etapas de la infección. Los principales factores de virulencia, que han sido estudiados en profundidad para *Candida albicans* (aunque algunos de ellos se han encontrado en otras especies) son: ^{27, 28}

Dimorfismo

Candida albicans es polimórfica, ya que existe en forma de levadura (blastosporas) o en filamentos (pseudohifa o hifa). La morfogénesis se refiere a la transición entre las levaduras (unicelulares) y la forma de crecimiento filamentosa del microorganismo, que puede convertirse de forma reversible a células de levadura, con crecimiento de hifa o pseudohifa. La conversión de la forma unicelular de levadura al crecimiento filamentoso es esencial para la virulencia. La morfogénesis, por sí misma, está bajo múltiples controles y rutas de transducción de señales. La transición de levadura a hifa es uno de los atributos de virulencia que capacitan a *Candida albicans* para invadir los tejidos.

Se ha comprobado que el crecimiento de forma filamentosa tiene ventajas sobre la levadura en la penetración de la célula o tejido y aunque la hifa puede ser idónea para abrir la brecha entre las barreras tisulares, gracias a que su punta es el sitio de secreción de enzimas capaces de degradar proteínas, lípidos y otros componentes celulares, ésta facilita su infiltración en sustratos sólidos y tejidos. En general, las levaduras pre-

dominan durante la colonización de la mucosa en el huésped sano, pero la hifa emerge cuando las defensas de éste declinan. Por lo tanto, ambas formas de crecimiento podrían desempeñar un papel importante en la patogénesis y encontrarse en muchos microambientes diferentes en el huésped. ^{27, 28}

Producción de enzimas

Las enzimas pueden proponerse como determinantes de virulencia en *Candida*, ya que tienen la capacidad de romper polímeros que proporcionan nutrientes accesibles para el crecimiento de los hongos, así como de inactivar las moléculas útiles en la defensa del organismo. Las principales enzimas extracelulares relacionadas con la patogénesis son las proteasas, fosfolipasas y lipasas. ^{27, 28}

Formación de biopelículas

Una biopelícula es una comunidad de microorganismos unidos de forma irreversible a una superficie que contiene matriz exopolimérica y que muestra propiedades fenotípicas distintivas. En las biopelículas, las células desarrollan características fenotípicas que son diferentes de sus contrapartes planctónicas, como el incremento en la resistencia a los agentes antimicrobianos y la protección de las defensas del huésped. Las biopelículas formadas por *Candida albicans* están compuestas por una capa de células en forma de levadura que se adhieren a la superficie en la parte de arriba.

Esta capa la forman las células filamentosas en la formación de biopelículas y se distingue por la adhesión inicial de las células de levadura, seguida por la germinación y formación de micro colonias, filamentación, desarrollo de mono capa,

proliferación y maduración. Las especies productoras de biopelícula son más patógenas.^{27, 28}

Autismo y *Candida*

Algunos problemas de conducta en niños con TEA se han vinculado con el desequilibrio de la microbiota gastrointestinal al referir confusión, hiperactividad, falta de concentración, letargo, irritabilidad y agresión. La exposición repetida a los antibióticos, puede destruir la microbiota, resultando en un sobrecrecimiento de levaduras a nivel intestinal.²⁴

Candida spp, es un organismo oportunista que precisa de condiciones específicas para su desarrollo. Una vez que cambia de fase y extiende la pseudohifa, perfora la membrana mucosa fijándose a ella (a modo de raíz). Esta perforación es el inicio de una cascada de acontecimientos que terminan por formar una especie de retroalimentación patológica. Estas lesiones generan la denominada Permeabilidad Intestinal, daño reflejado en agujeros microscópicos en el intestino, que permite el paso de macromoléculas y residuos metabólicos al torrente sanguíneo, generando cambios bioquímicos que se reflejan en cambios de comportamientos de la conducta del autista.^{24, 26}

Shaw W, et al,²⁴ detectaron niveles elevados de ácido tartárico y arabinosa en muestras de orina de niños con TEA que asociaron con un incremento de la colonización por especies de *Candida* en el tracto gastrointestinal. El compuesto que le permitió establecer esta posible asociación fue el ácido tartárico ya que no se produce por los mamíferos, sino que se conoce como un bioproducto de las levaduras. Este crecimiento

excesivo de levaduras en el intestino aportaría interferencias en la neurotransmisión y contribuiría a agravar la permeabilidad intestinal.

La acción metabólica de los hongos, genera gran cantidad de residuos (metabolitos muy tóxicos), que son sustancias inmunotóxicas que inducen reacciones inmunosupresoras y autoinmunes, estas sustancias inyectadas a animales de experimentación han provocado trastornos de la conducta, hiperactividad, irritabilidad, falta de atención e incluso la muerte. Se conocen unas 80 sustancias diferentes, de entre las que se destacan el ácido tartárico, el acetaldehído y la arabinosa.²⁴

Ácido tartárico

Cualquier manual de toxicología indica que el ácido tartárico es una sustancia muy tóxica. Es un análogo del ácido málico que es un compuesto intermedio del ciclo de Krebs y de manera presumible el ácido tartárico inhibe su producción bioquímica, ya que es conocido como inhibidor de la enzima fumarasa que produce el ácido málico en el ciclo de Krebs.²⁴

Acetaldehído

Interfiere con los receptores del neurotransmisor acetilcolina, produce histamina, bloquea enzimas metabólicas, destruye la vitamina B6, deprime el sistema inmunológico, favorece la formación de sustancias vaso activas (como la adrenalina) y reacciona con la dopamina.²⁴

Arabinosa

La arabinosa puede interferir con la glucogénesis y provocar la formación de pentosidas al alterar de manera significativa la estructura proteica, el transporte, la solubilidad y actividad enzi-

mática, inhibe la acción de la vitamina B6, reacciona con la dopamina y la serotonina, así como desencadenar reacciones autoinmunes a las proteínas modificadas.²⁴

Los autores también informaron sobre considerables mejoras de comportamiento en muchos niños autistas, después de seguir un tratamiento antifúngico.²⁴ Burrus C, et al,²⁹ plantea la hipótesis de una posible causa bioquímica para el autismo al establecer una reacción entre el ácido propiónico y amonio excretados por *Candida spp* en el tracto intestinal. Los autores plantean que una reacción entre estos compuestos da como resultado Beta-alanina, un químico con una estructura similar al ácido gamma amino butírico (GABA), que es un inhibidor de la neurotransmisión, encontrado en niveles elevados en autistas al proponerse como posible causa de este trastorno.

Kantarcioglu A, et al,³⁰ en un estudio retrospectivo, al analizar heces de niños diagnosticados o con sospecha de TEA comparado con grupo control reportó mayor número de cultivos positivos a *Candida* en los primeros (81,4 %) que el encontrado en los segundos (19,6 %). Al aportar datos a la posible asociación entre especies de *Candida* y los TEA, aunque los autores no hacen referencia al método utilizado para el recuento de colonias en los cultivos, que permitiría conocer los niveles de colonización que presentan esas especies en los pacientes.

Trabajar para demostrar sí en realidad *Candida spp* forma parte del círculo en el que se encuentran atrapados estos niños con TEA sería un reto para los trabajadores de la salud, ya que al ser

este microorganismo en cierto grado controlable, daría una oportunidad para aliviar las manifestaciones psicopatológicas tan severas que padecen.

“La enajenación autista del mundo humano es un desafío serio, pues nuestro mundo no sería propiamente humano si aceptara pasivamente la existencia de seres que siendo humanos, son ajenos” (Edelson, 1995).

CONCLUSIONES

En los últimos años aparecen numerosas publicaciones que han revolucionado el enfoque de muchas enfermedades, donde implica a la microbiota intestinal en diversas funciones de importancia para el equilibrio salud enfermedad. La homeostasia del ecosistema digestivo determina el balance armonioso entre microbio y hospedero, al garantizar la adecuada actividad del eje cerebro-intestino. Es el inicio de un prometedor campo de investigación, donde se debe trabajar para identificar los microorganismos involucrados, definir su papel en la evolución de estos trastornos y estudiar las posibilidades terapéuticas en función de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brent L. Intestinal Gene Expression and Dysbiosis in Autism. PLoS ONE [Internet]. 2011 [citado 27 Feb 2015];6(9):[aprox. 9 p.]. Disponible en: [http:// www.plosone.org](http://www.plosone.org)
2. Fitzgerald K, Hyman M. Trastornos del espectro autista. Glob Adv Health Med [Internet].

2012 [citado 28 Abr 2016];1(4):[aprox. 7 p.].

Disponible en: <http://www.gahmj.com/toc/gahmj/1/4>

3. Audisio A, Laguzzi J. Mejora de los síntomas del autismo y evaluación alimentaria nutricional luego de la realización de una dieta libre de gluten y caseína en un grupo de niños con autismo que acuden a una fundación. *Nutr clín diet hosp* [Internet]. 2013 [citado 20 Ene 2015];33(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en:

<http://dx.doi:10.12873/333glutencasein>

4. Hernández O. ¿Síndrome de Asperger o buena evolución de un autismo infantil? *Med Electr.* 2015;19(4):12-21.

5. Oviedo N. Aspectos genéticos y neuroendocrinos en el trastorno del espectro autista. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2015 [citado 28 Abr 2016];72(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmhmx.2015.01.010>

6. Alparó Herrera I. Manifestaciones gastrointestinales en niños con espectro autista. *Rev bol Ped* [Internet]. 2013 [citado 27 Feb 2015];52(3):[aprox. 12]. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1024-06752013000300007&script=sci_arttext&tlng=e

[s](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1024-06752013000300007&script=sci_arttext&tlng=e)

7. Whilby M, Ravelo V, Ramos L. Autismo Infantil: Trastornos digestivos asociados. *Rev Hosp Psiqu de La Habana* [Internet]. 2011 [citado 16 Oct 2016];8(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.revistahph.sld.cu/hph3-2011/hph01311.html>

8. Castro Ruz F. Discurso del 4 de enero de 2002 en la inauguración de la Escuela Especial para niños autistas Dora Alonso. *Granma.* 5 Ene

<http://revistaamc.sld.cu/>

2002;Sect. política (col. 3).

9. Benach JL, Li E, McGovern M. A Microbial Association with Autism. *mBio* [Internet]. 2012 [cited 2015 May 28];3(1):[about 9 p.]. Available from: <http://dx.doi:10.1128/mBio.00019-12>

10. Adams J, Johansen L, Powell L. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism—comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterology* [Internet]. 2011 [cited 2015 Feb 27];11(22):[about 5 p.]. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/11/22>

11. Díaz-Zepeda C, Escobar J. Blancos farmacológicos en el eje intestino-cerebro. *Rev Farmacol Chile.* 2015;8(1):7-18.

12. Borre Y, Moloney R, Clarke G, Dinan T, Cryan J. Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2014 [cited 2015 Feb 27];17(4):[about 6 p.]. Available from: http://dx.doi.10.1007/978-1-4939-0897-4_17

13. Theoharis C. On the Gut Microbiome-Brain Axis and altruism. *Clin Therap* [Internet]. 2015 [cited 2016 Feb 11];37(5):[about 12 p.]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.04.003>

14. Gotteland M. El papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad y de la diabetes de tipo-2. *Rev chil endocrinol Diabetes* [Internet]. 2013 [citado 27 Feb 2015];6(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://revistasoched.cl/4_2013/index-4-2013.html

15. Peris-Bondía F. Fraccionando la microbiota gastrointestinal humana [tesis de Doctorado]. España: Universidad de Valencia; 2012 [citado

- 27 Feb 2015]. Disponible en: <http://roderic.uv.es/handle/10550/24147>
16. Peled J. Role of gut flora after bone marrow transplantation. *Nature Microbiology* [Internet]. 2016 [cited 2016 May 17];1:[about 5 p.]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.36>
17. Zhi L. Abrupt suspension of probiotics administration may increase host pathogen susceptibility by inducing gut dysbiosis. *Sci Rep* [Internet]. 2016 [cited 2016 May 17];6:[about 23214 p.]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/2Fsrep23214>
18. Rahul R, Vivek A, Radha K. Gut Microbiota: Its Role in Hepatic Encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2015 [cited 2016 May 17];5(1):[about 7 p.]. Available from: <http://dx.10.1016/j.jceh.2014.12.003>
19. Koboziev I, Reinoso C. Role of the enteric microbiota in intestinal homeostasis and inflammation. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2014 [cited 2015 Feb 27];68:[about 10 p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3943931/>
20. Cintia S, Dan B, Stern E. Altered Mucosal Microbiome Diversity and Disease Severity in Sjögren Syndrome. *Sci Rep* [Internet]. 2016 [cited 2016 May 11];6:[about 23561 p.]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/2Fsrep23561>
21. Parracho H, Bingham M, Gibson G, McCartney A. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol* [Internet]. 2005 [cited 2015 Feb 27];54:[about 5 p.]. Available from: <http://revistaamc.sld.cu/>
22. Moreno X, Santamaría G, Sánchez R, Torre B de la. Microbiota gastrointestinal aeróbica en niños con trastorno del espectro autista. Estudio preliminar. *Gen* [Internet]. 2015 [citado 4 May 2016];69(2):[about 6 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/scieloOrg/php/articleXML.php?pid=S0016-35032015000200004&lang=es>
23. Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and accumulation of resistances. *Front Microbiol* [Internet]. 2015 [cited 2016 May 4];6:[about 1543 p.]. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2015.01543>
24. Shaw W, Kassen E, Chaves E. Assessment of antifungal drug therapy in autism by measurement of suspected microbial metabolites in urine with gas chromatography-mass spectrometry. *Clin Pract Alt Med*. 2000;1(1):15-26.
25. Castillo-Álvarez F, Marzo ME. Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la esclerosis múltiple. *Neurología* [Internet]. 2015 [citado 28 Abr 2016];7(5):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://dx.doi:10.1016/j.nrl.2015.07.005>
26. Saavedra V. Candidiasis Intestinal I. *Med Integr* [Internet]. Ene 2007 [citado 2015 Feb 27];11:[aprox. 16 p.]. Disponible en: <http://www.medicinaintegral.es/>
27. Aguilar YD. Etiología, susceptibilidad in vitro y factores predisponentes asociados a la candidiasis vulvovaginal. La Habana [tesis]. La Habana: Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK); 2012.
28. Tapia C, Alburquenque C. Interacción *Candida*

albicans–Hospedero: un proceso complejo en el que la inmunidad innata juega un papel importante. Bol Micol. 2013;28(2):37-47.

29. Burrus CJ. A biochemical rationale for the interaction between gastrointestinal yeast and autism [Internet]. 2012 [cited 2015 Feb 27];79(6):[about 2 p.]. Available from: <http://dx.doi.10.1016/j.mehy.2012.08.029>. Epub 2012 Sep 26

30. Kantarcioglu AS. Microbiota–Gut–Brain Axis: Yeast Species Isolated from Stool Samples of Children with Suspected or Diagnosed Autism Spectrum Disorders and In Vitro Susceptibility against Nystatin and Fluconazole. Mycopathologia [Internet]. 2016 [cited 2016 Ene 27];181:

[about 7 p.]. Available from: <http://dx.doi.10.1007/s11046-015-9949-3>

Recibido: 9 de noviembre de 2017

Aprobado: 29 de enero de 2018

Lic. Mirielys Pérez Gutiérrez. Licenciada en Microbiología Clínica. Laboratorio de Microbiología del Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de La Habana. La Habana, Cuba. Email: mirielispg@infomed.sld.cu