



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

ALTERACIONES INMUNOALÉRGICAS EN PACIENTES
CON TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA EN
POBLACIÓN INFANTIL EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS.

Que para obtener el título de
PEDIATRA
Presenta:

Dra. Maria Azucena Espinosa Olivas.

ASESOR CLÍNICO

Dra. Rosa Eira Pascual Antonio.

Dr. Omar Náfate López

ASESORES METODOLÓGICOS

Dra. Patrícia Zavaleta Ramírez

Dra. Mirna Edith Morales Marín

TUXTLA GUTIERREZ, CHIS., SEPTIEMBRE 2020





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A mis padres por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que se incluye este. Me formaron con reglas y con algunas libertades, pero al final de cuentas, me motivaron constantemente para alcanzar mis anhelos.

Agradecimiento

Mi agradecimiento se dirige a quien ha forjado mi camino y me ha dirigido por el sendero correcto, a Dios, el que en todo momento está conmigo ayudándome a aprender de mis errores y a no cometerlos otra vez. Eres quien guía el destino de mi vida.

Te lo agradezco. padre celestial.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
RESIDENCIAS MÉDICAS
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS

ALTERACIONES INMUNOALÉRGICAS EN PACIENTES CON
TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA EN POBLACIÓN
INFANTIL EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS.

TESIS
QUE PARA OPTAR EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

PRESENTA

Dra. María Azucena Espinosa Olivas.

TUTORES CLÍNICOS

Dra. Rosa Eira Pascual Antonio

Dr. Omar Náfate López

TUTORES METODOLÓGICOS

Dra. Patricia Zavaleta Ramírez

Dra. Mirna Edith Morales Marín

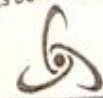
Dra. Helen Ariadne Ralda Gómez

Profesor Titular del Programa de Residencias

Dr. Fernando Tapia Garduño.

Director de Planeación, Enseñanza e Investigación.

SECRETARÍA DE SALUD
COMISIÓN COORDINADORA DE
INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD
HOSPITALES DE ALTA ESPECIALIDAD



CENTRO REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
CHIAPAS

DIRECCIÓN DE PLANEACIÓN, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN



HOSPITAL ESPECIALIDADES
PEDIÁTRICAS
CHIAPAS

Tuxtla Gutierrez, Chiapas Septiembre del 2020.

ÍNDICE

Tema	Página
I.-Marco Teórico	
1.1.-Introduccion	5
1.2.-Trastornos del Espectro Autista	6
1.3.-Etiología	7
1.4.-Factores genéticos	8
1.5.-Factores ambientales	9
1.6.-Respuestas Inmunológica	12
1.7.-Citoquinas	13
1.8.-Neuroinflamación	13
1.9.-Celulas gliales	14
1.10.-Microglia	15
1.11.-Interaccion entre el sistema inmune y el sistema nervioso	16
1.12.-Alteraciones inmunológicas en pacientes con Trastorno del espectro autista.	18
1.13.-Enfermedades atópicas e inflamación del cerebro en la patogenia de los trastornos del espectro autista.	20
1.14.-Agentes antioxidantes	21
1.15.-compuestos antiinflamatorios	21
II.-Planteamiento del problema	22
II.1.-Pregunta de investigación	23
III.-Justificación	24
IV.-Objetivos	25
4.1.- Objetivo General	25
4.1.-Objetivos Específicos	25
V.-Diseño del estudio	26
VI.-Definición de las unidades del estudio	27
6.1.- Criterios de inclusión	27
6.2.-Criterios de exclusión	27
VII .-Periodo comprendido para el desarrollo del estudio	27
VIII.-Tipo de variables.	28
IX.-Técnicas e instrumentos de recolección de datos	28
X.-Resultados	29
Tabla de datos socio demográficos	29
Enfermedades alérgicas y TEA	29
Enfermedades autoinmunes y TEA	30
Niveles de inmunoglobulinas y TEA	30
Principales comorbilidades y TEA. Grafico 1	31
Principales comorbilidades y TEA .Grafico 2	32
XI .- Discusión y conclusiones	33
XII.- Bibliografía	35

RESUMEN

Espinosa OM, Pascual AE, Náfate LO, Zavaleta RP, Morales MM. ALTERACIONES INMUNOALÉRGICAS EN PACIENTES CON TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA EN POBLACIÓN INFANTIL EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS. TUXTLA GUTIÉRREZ, CHIAPAS, MEXICO SEPTIEMBRE 2020.

INTRODUCCION:

El autismo es un grupo de trastornos caracterizados por déficit de desarrollo, grave, permanente y profundo; en el cual se ve afectada directamente la interacción social, comunicación, planificación, imaginación y reciprocidad emocional. Dentro de los mecanismos involucrados para su desarrollo se ha propuesto el deterioro y/o disfunción de los sistemas de neurotransmisión. En el autismo se han mostrado alteraciones, con una disregulación en algunas citocinas proinflamatorias y participación de diferentes células del sistema inmune, tanto del sistema nervioso, como de la periferia. Además, existen otros mecanismos como factores genéticos que participan en el podado de las sinapsis durante el desarrollo neurológico; sin embargo, aún se desconoce de qué manera interactúan estos factores en el autismo.

METODOLOGIA:

Este estudio se desarrolló en el servicio de consulta externa del Hospital de Especialidades Pediátricas en la Unidad de Neuropsiquiatría Infantil "Dr. Manuel Velasco Suárez" en la ciudad de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas a partir del mes de Marzo del 2016 al Mes de Mayo del 2020 con un universo de 50 pacientes. La descripción de las características demográficas de los sujetos se obtuvieron frecuencias presentadas en porcentajes, así como medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas. Se realizó prueba Chi cuadrada de Pearson para establecer la asociación de las variables cualitativas.

RESULTADOS: -

La mayoría de los pacientes son de la ciudad de Tuxtla Gutiérrez, siguiendo la ciudad de Tapachula y San Cristóbal; los demás pacientes son de otros municipios cercanos. El promedio de edad fue de 7.5 años, siendo 40 pacientes masculinos, 10 pacientes femeninos; 49 % asisten a medio escolarizado, 37 pacientes presentaban discapacidad intelectual y 13 pacientes fueron diagnosticados de alto rendimiento. De los 50 pacientes evaluados, 86% presentaron enfermedades alérgicas, predominando rinosinusitis (37, IVRS (31%), Asma (6%), Hiperhistaminosis (1%). De los 50 pacientes evaluados con TEA, solamente el 5 % presentó enfermedades autoinmunes. De los 50 pacientes evaluados, solamente 26 % presentaron IgE elevada, IgA elevada (4%), IgG elevada (3%), IgM elevada (3%). De los 50 pacientes evaluados 43 (86%) pacientes cumplían en diagnóstico para TDAH y 7 (14%) de los pacientes no cumplían con el criterio. De los 50 pacientes evaluados 27 (54%) pacientes cumplían en diagnóstico para Trastorno de conducta y 23 (46%) pacientes no cumplían el criterio.

DISCUSION Y CONCLUSIONES:

Desde la perspectiva inmunológica se ha descrito una neuroinflamación activa con incremento en las citocinas proinflamatorias, tanto en el suero como en el líquido cerebroespinal, que altera las funciones inmuno-celulares (Onore, Careaga, & Ashwood, 2012). En el Sistema Nervioso Central la microglia tiene un componente inmunológico cuya función se encuentra afectada en los pacientes con autismo (Salter & Stevens, 2017). Sin embargo, se desconoce si esta alteración es resultado de los cambios aberrantes que sufre un cerebro con autismo (por ejemplo, al reaccionar ante infecciones prenatales (Lombardo et al., 2018), o bien, si es un factor que contribuye a generar esta condición. Es por eso que este estudio es de suma importancia, ya que es el primer estudio en México, que evidencia la relación bidireccional de los pacientes con TEA y las enfermedades alérgicas. Esta es una manera de demostrar que no está aislada esta asociación, ya que este estudio demuestra la asociación del 83% valorados con enfermedades alérgicas y un 5 % con enfermedades auto inmunes, y quizás, al tratar de manera horizontal estos padecimientos podemos tener una mejor respuesta en los hitos del desarrollo. Sabemos que es una muestra de 50 pacientes por lo que será necesario ampliar este número para futuras investigaciones, además de realizar en un futuro realizar estudios moleculares para demostrar esta asociación, que sin duda cambiará el paradigma actual del manejo de los pacientes con trastorno del espectro autista.

I. MARCO TEÓRICO.

1.1. Introducción

El autismo es un grupo de trastornos caracterizados por déficit de desarrollo, grave, permanente y profundo; en el cual se ve afectada directamente la interacción social, comunicación, planificación, imaginación y reciprocidad emocional. Dentro de los mecanismos involucrados para su desarrollo se ha propuesto el deterioro y/o disfunción de los sistemas de neurotransmisión. Se estima que la cuarta parte de pacientes con autismo padecen de ataques epilépticos. Previamente hemos descrito el impacto que tiene el sistema inmune durante las convulsiones; en el autismo se han mostrado alteraciones, con una desregulación en algunas citocinas proinflamatorias y participación de diferentes células del sistema inmune, tanto del sistema nervioso, como de la periferia. Además, existen otros mecanismos como factores genéticos que participan en el podado de las sinapsis durante el desarrollo neurológico; sin embargo, aún se desconoce de qué manera interactúan estos factores en el autismo. (3)

1.2 Trastornos del Espectro Autista (TEA)

El psiquiatra austríaco Leo Kanner sentó las bases del estudio del autismo en el año 1943, cuando realizó una descripción detallada de 11 niños señalando las particularidades del síndrome (3). En la actualidad, a través del término “autismo” usualmente se hace referencia a un grupo de desórdenes denominados Trastornos del Espectro Autista (TEA), que según el Manual Estadístico de Diagnóstico (DSM - 5) se encuentran catalogados dentro de los Trastornos del Neurodesarrollo.

El autismo es un desorden severo del desarrollo neural que se encuentra principalmente caracterizado por un impedimento sostenido en la interacción social, reducción en las habilidades de comunicación verbal, no verbal y por la presencia de patrones estereotipados o restrictivos en el comportamiento y en los intereses (4). Estos síntomas pueden combinarse de maneras altamente variables, aparecen típicamente dentro de los primeros años de vida y el síndrome se manifiesta completamente a alrededor de los 4 años de edad (8).

En el año 2009 el autismo afectaba a 1 de cada 100-200 niños nacidos (18), dependiendo del país de nacimiento. Sin embargo, en años recientes el número de niños diagnosticados ha ido en aumento, llegando a valores de hasta 1 en 28 (24), y convirtiéndola en una de las enfermedades con más alta incidencia en niños en los países desarrollados. Es importante remarcar que estos reportes indican que la incidencia es entre tres y cuatro veces mayor en niños que en niñas.

Se debate si este aumento en la prevalencia se debe a un aumento en la frecuencia del desorden o a un mejoramiento en el diagnóstico, debido a la mayor conciencia sobre la enfermedad, pudiendo llegar también a estar teniendo lugar un sobre-diagnóstico (17).

Sin embargo, los estudios más conservadores concluyen que existe un aumento real, aunque tal vez menor al reportado. Aunque las terapias de estimulación temprana han resultado en el mejoramiento de algunos de los síntomas del autismo, no existen tratamientos médicos para este desorden.

Una de las principales causas para la falta de desarrollo de tratamientos eficientes es lo poco que se conoce acerca de la etiología y neuropatología de la enfermedad.

En el 2010, una revisión sistemática de estudios epidemiológicos, reporta que la prevalencia de TEA, es de 7.6 por cada 1000 (21). El promedio de prevalencia en Europa, Asia y Estados Unidos va de 2 -25 por cada 1000, o aproximadamente de 1/40 a 1/500. (15).

1.3 Etiología

Los TEA son clínicamente heterogéneos, y en alrededor del 10% de los pacientes pueden estar asociados con desórdenes genéticos y neurológicos tales como los síndromes de Rett, Down, X frágil o esclerosis tuberosa. Sin embargo, en la mayor parte de los pacientes las causas son desconocidas y no se ha podido identificar un único mecanismo patofisiológico como causa de la enfermedad (11).

Si bien diversas evidencias sugieren fuertemente un componente heredable en la etiología del autismo, los estudios orientados a vincular mutaciones individuales con el autismo han fracasado (19).

En cambio, hoy existe consenso acerca de la existencia de una multiplicidad de genes que confieren susceptibilidad y que están influenciados tanto por sus interacciones con otros genes como por interacciones con el ambiente.

Así, varios estudios han proporcionado evidencias que sugieren que los TEA son desórdenes biológicos con etiologías genéticas y no genéticas, provocados por un proceso patofisiológico que surge de la interacción de un perjuicio ambiental con una predisposición genética a la enfermedad. En resumen, entre los distintos agentes que contribuyen a la etiología de este desorden se encuentran factores ambientales, genéticos y epigenéticos (7); pero más importante aún parece ser las interacciones que puedan surgir entre todos ellos.

1.4. Factores genéticos

Si bien ha sido mencionado que los estudios dirigidos a encontrar causas genéticas simples han fracasado, existen evidencias que sugieren que el desorden es heredable. Mientras que la tasa de concordancia para personas con TEA reportada a partir de poblaciones de gemelos dicigóticos (mellizos) varía entre el 0 y el 7%, la de los gemelos monocigóticos varía entre el 44 al 91% (23,19,3). Sumado a la heredabilidad observada en los gemelos, el riesgo de que un hermano de un paciente con TEA desarrolle también el desorden es 25 veces mayor que para la población general (9). Todo esto sugiere que la composición genética puede contribuir como un factor de riesgo para el desarrollo del desorden. Sin embargo, serían múltiples genes los involucrados, y estos a su vez variarían entre individuos y grupos familiares. Hoy en día se cuenta con una amplia lista de genes candidatos asociados a los TEA, generada a través de estudios de asociación genética, detección de variación del número de copias y análisis de polimorfismos de nucleótidos simples (SNP) (13). Entre ellos podemos mencionar RELN (1), SHANKγ (26), NLGNγ y NLGN4X, MET (8), GABRBγ, OXTR (responsable del síndrome de Rett), FMR1 -responsable del síndrome de frágil X- (9), y TSC1 o TSCβ (responsables de la esclerosis tuberosa) (4). Entre los genes candidatos, varios desempeñan roles en el funcionamiento inmunológico, como por ejemplo en la regulación de la interleucina (IL 12), producción de células mieloides y cambios del fenotipo de macrófagos de perfil M1 al perfil M2 (5).

No obstante, la combinación de todos los factores genéticos mencionados sólo 17 pueden explicar entre el 10 y el 20% de los casos de TEA (2).

Esto sumado a que varios de los factores de riesgo genético pueden hallarse también en individuos que no padecen TEA, sugiere que la composición genética puede aumentar el riesgo de desarrollar el desorden, pero que se requiere de factores de riesgo adicionales para que se produzca su manifestación.

1.5 Factores ambientales

En la sección anterior hemos hecho mención a varios trabajos que sugieren la existencia de un componente heredable como causa del autismo. Sin embargo, un amplio estudio realizado con gemelos sugiere que la heredabilidad juega un rol relativamente pequeño, y se centra en el rol fundamental del ambiente pre y postnatal compartido (11). Teniendo en cuenta que los primeros síntomas del autismo surgen al final del primer año de vida, y que los gemelos comparten el ambiente durante este período, algunos de los factores ambientales podrían estar impactando durante un período crítico sobre un contexto genético susceptible a desarrollar TEA.

En esta línea, recientemente se han aumentado los esfuerzos en favor del estudio de los factores ambientales que contribuyen a la etiología de los TEA (9), y cómo estos factores pueden interactuar con ciertos alelos durante un período crítico del desarrollo. Así han sido postulados diversos factores ambientales en la patogénesis del autismo. Estudios epidemiológicos sugieren un aumento en la tasa de esta enfermedad en regiones geográficas particulares (13), asociado a la edad de los padres (27), al bajo peso al nacer (20), a nacimientos múltiples, a nacimientos en determinadas estaciones (Stevens et al., 2000), y relacionado con factores virales y/o inmunológicos (Licinio et al., 2002; Singh, 1996). Al mismo tiempo, se han propuesto una gran variedad de factores o contaminantes ambientales como agentes etiológicos, como por ejemplo metales pesados -plomo, mercurio, cadmio y arsénico (Landrigan, 2010), insecticidas (Roberts et al., 2007), plásticos, cosméticos (Larsson et al., 2009), y productos de limpieza como jabones antibacterianos (Becker, 2007).

La exposición *in utero* a agentes teratogénicos como la talidomida, un medicamento contra las náuseas utilizado por mujeres embarazadas entre 1957 y 1962, también ha sido señalado como factor de riesgo (Moore et al., 2000; Stromland et al., 2008).

Un estudio reveló que alrededor del 30% de los niños expuestos a talidomida entre los días 20 y 24 de gestación desarrollaron TEA (Stromland y Miller, 1993; Stromland et al., 1994).

Este es el momento en que se producen el cierre del tubo neural y el desarrollo de las primeras neuronas. En esta misma línea, otro de los agentes medioambientales más estudiados como factor de riesgo es el ácido valproico (VPA).

El VPA es un ácido graso utilizado como medicina anticonvulsiva y estabilizador del humor, principalmente como tratamiento para la epilepsia y el desorden bipolar. Al ser ingerido durante el primer trimestre del embarazo puede ocasionar el llamado “síndrome de Valproato fetal”. Este síndrome se encuentra caracterizado por anormalidades fenotípicas en el rostro, problemas de desarrollo y, ocasionalmente, anormalidades respiratorias y cardiovasculares, entre otras. Curiosamente, muchos de estos niños también presentan un fenotipo conductual similar al observado en el autismo, con problemas en el habla y el lenguaje, intereses restringidos y comportamientos repetitivos, además de una disminución en la interacción social (Williams et al., 2001). Esto sugiere una conexión entre el desarrollo de los TEA y la exposición prenatal a este teratógeno.

El significativo aumento del riesgo de que niños expuestos a VPA durante la gestación desarrollen posteriormente TEA fue confirmado en un estudio poblacional realizado por Christensen et al. (2013). En este mismo estudio se sugieren mecanismos de acción del VPA, como ser una posible interferencia en la función de neurotransmisores, apoptosis neuronal, modificación de la plasticidad, inhibición de deacetilasas de histonas e interrupción del metabolismo del ácido fólico (Christensen et al., 2013).

Por otro lado, se ha mostrado la asociación entre brotes de enfermedades virales como la rubéola y un aumento en la incidencia de autismo (Hornig y Lipkin, 19 2001; Patterson, 2008), así como la exposición prenatal a diferentes virus, incluido el herpes simple (DeLong et al., 1981; Ghaziuddin et al., 1992; Gillberg 1986; Greer et al., 1989), citomegalovirus (Ivarsson et al., 1990; Markowitz 1983; Stubbs 1978), viruela (Ring et al., 1997; Singh y Jensen 2003) y meningitis viral (Ring et al., 1997).

Adicionalmente, un amplio estudio mostró el aumento en la prevalencia de autismo en niños nacidos de madres expuestas a infecciones virales durante el primer trimestre de embarazo, o a infecciones bacterianas durante el segundo (Atladdottir et al. 2010).

Todo esto sugiere una base inmunológica o infecciosa en la etiología y/o desarrollo de la enfermedad (Hornig y Lipkin, 2001). En particular, la infección viral materna ha sido citada como la principal causa no-genética del autismo (Ciaranello y Ciaranello, 1995). Ante una infección materna, la respuesta inflamatoria desencadenada podría inducir inflamación en la placenta e incluso en el feto (Stolp y Dziegielewska, 2009).

Sin embargo, esto podría ocurrir también por la acción de factores medioambientales, como la exposición a una determinada sustancia, o debido a alteraciones genéticas. Hoy en día es sabido que el sistema inmune puede afectar el funcionamiento del sistema nervioso central (SNC), y que éste puede a su vez regular la función inmune tanto mediante vías neuronales como hormonales (revisado en Besedovsky y Rey, 2007). Además, en el caso de desórdenes del desarrollo neural, como es el caso de los TEA, el sistema inmune podría estar afectando no sólo el funcionamiento del SNC sino también su desarrollo, resultando en alteraciones a largo plazo que den cuenta de los síntomas del desorden (revisado en Patterson, 2002).

Dado que los TEA son un grupo de desórdenes extremadamente heterogéneos, podríamos relacionar este hecho directamente con la gran diversidad de factores ambientales de riesgo aquí mencionados. No obstante, más allá de la diversidad de potenciales factores etiológicos, todos ellos podrían converger en un mismo mecanismo subyacente, afectando por ejemplo las mismas vías de señalización y ocasionando así los síntomas centrales de los TEA.

1.6 Respuesta Inmunológica

El sistema inmunológico que poseen los mamíferos les permite defenderse de agentes externos. Ante una lesión o tras la invasión de un patógeno es desencadenada la respuesta inmune. En una primera instancia, patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, por sus siglas en inglés) tales como lipopolisacáridos, peptidoglicanos o ácidos nucleicos, son reconocidos por receptores Toll (TLRs) presentes en las células del sistema inmune innato, activando la expresión de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias. Esta respuesta generalizada es denominada inflamación y se encuentra guiada por macrófagos, células dendríticas y leucocitos, que son concentradas en el tejido infectado a través del torrente sanguíneo, creando un foco inflamatorio (Roitt, 1988). Además de aislar y eliminar al agente infeccioso, se repara el tejido dañado, ya que se proveen factores de crecimiento necesarios para iniciar este proceso (Simpson y Ross, 1972).

La segunda línea de defensa del organismo está constituida por la respuesta inmune adaptativa, dada por el reconocimiento específico de antígenos por parte de los linfocitos T y B. La capacidad de responder de manera específica se mantiene a través del tiempo gracias a las células de memoria, quienes permiten una rápida eliminación del patógeno ante una segunda infección. Esta respuesta generalizada es denominada inflamación y se encuentra guiada por macrófagos, células dendríticas y leucocitos, que son concentradas en el tejido

Tras la eliminación del patógeno y la reparación de los tejidos, las respuestas inflamatorias suelen extinguirse. Sin embargo, si el estímulo persiste en el tiempo, o ante una desregulación de la respuesta, la inflamación puede tornarse crónica o llevar a una enfermedad autoinmune, con efectos nocivos para el organismo.

Ambas respuestas no son independientes entre sí, sino que se encuentran acopladas. Por un lado, los macrófagos y células dendríticas son quienes actúan como células presentadoras de antígenos a los linfocitos T; y, además, las citoquinas secretadas por las células de la inmunidad innata pueden activar la respuesta adaptativa (Medzhitov y Janeway, 2000). Estas moléculas son los principales mediadores en respuestas inmunológicas e inflamatorias.

1.7 Citoquinas

Bajo este término suelen agruparse un variado número de proteínas de bajo peso molecular (5-20 kDa), tales como quimiocinas, interferones e interleucinas. Estas moléculas son expresadas por una gran variedad de tipos celulares, principalmente leucocitos, linfocitos y macrófagos, y participan en numerosos procesos biológicos. Poseen la propiedad de pleiotropía, es decir que pueden presentar múltiples efectos sobre diferentes tipos celulares. Además, interactúan entre sí de maneras complejas, ya que dependiendo de qué citoquinas se encuentren presentes en el medio pueden darse efectos redundantes, sinérgicos, y antagónicos. Las citoquinas son especialmente importantes en el sistema inmune, ya que modulan el balance entre las respuestas humoral y celular; regulan la maduración y crecimiento de poblaciones celulares específicas y la reparación tisular (Schmitz y Chew, 2008). Sin embargo, estas moléculas y sus receptores son también expresados en células del SNC como ser neuronas, células gliales y endoteliales, que pueden secretarlas dentro del parénquima cerebral, junto con linfocitos y macrófagos infiltrados desde la periferia, generando efectos sobre el funcionamiento y desarrollo del cerebro (Hopkins y Rothwell, 1995).

1.8 Neuroinflamación

La entrada de células inmunes y sus mediadores al cerebro se encuentra limitada por la presencia de la barrera hematoencefálica (BHE), una estructura formada por uniones estrechas de células endoteliales alrededor de los capilares que separa la sangre circulante del fluido extracelular cerebral.

Por esta razón se consideró durante mucho tiempo que el SNC contaba con un estado de inmuno - privilegio: aislado de anticuerpos, células inmunes y sus moléculas de señalización provenientes de la circulación sistémica (Muldoon et al., 2013). Este concepto surgió principalmente por la aparente segregación entre las respuestas inmunes llevándose a cabo en el cerebro y en la periferia (Keane y Hickey, 1998; Wilson et al., 2010; Engelhardt y Sorokin, 2009). La falta de células dendríticas residentes capaces de activar una respuesta adaptativa, sumado al ambiente antiinflamatorio del tejido neural, promueven procesos inmunológicos atenuados, retrasados o incluso ausentes dentro del SNC (Ransohoff y Brown, 2012).

Actualmente, este concepto ha sido redefinido, debido a numerosas evidencias que muestran la existencia de procesos inflamatorios e inmunológicos en el sistema nervioso, regulados de manera estricta (Muldoon et al., 2013). Estas respuestas pueden ser mediadas por células de inmunidad innata específicas del SNC, como los astrocitos y las células microgliales. Estas células gliales también pueden interactuar con células infiltradas del sistema inmune innato periférico.

1.9 Células gliales

Las células gliales primordiales aparecieron de manera temprana en la evolución. El desarrollo de masas neuronales compactas probablemente estimuló la aparición de células de soporte, capaces de controlar la homeostasis extracelular y proveer sostén metabólico. La evolución de un sistema nervioso centralizado también llevó a su aislamiento del resto del cuerpo a través de la BHE, formada en un primer momento exclusivamente por células gliales. A su vez, el aumento del tamaño corporal de los animales suscitó la necesidad de un aumento en la velocidad de propagación eléctrica a través de los axones, para permitir la correcta comunicación entre la periferia y los órganos neurales centralizados. Esta presión de selección llevó a la aparición de la mielina, provista por los oligodendrocitos y las células de Schwann. La aparición evolutiva de estas células determinó el ulterior desarrollo del SNC. además, el aislamiento del tejido nervioso requirió su propio mecanismo de defensa: células inmunes de los bivalvos, crustáceos e insectos invadieron el ganglio neural formando la microglía ancestral (Kettenmann y Verkhratsky, 2013); además, el aislamiento del tejido nervioso requirió su propio mecanismo de defensa: células inmunes de los bivalvos, crustáceos e insectos invadieron el ganglio neural formando la microglía ancestral (Kettenmann y Verkhratsky, 2013).

Las células gliales fueron originalmente descritas como tejido conectivo (Virchow, 1858) y pueden clasificarse en macroglía, células de origen embrionario ectodérmico al igual que las neuronas; y la microglía, células de origen mieloide (mesodérmico). La neuroglía ha alcanzado su máximo desarrollo en los mamíferos, incrementando tanto su número como su complejidad. Estas células cumplen importantes roles en el funcionamiento neuronal y la homeostasis, además de participar en los procesos inflamatorios e inmunológicos del sistema nervioso.

Se encuentran involucradas en diversos fenómenos tales como la organización cortical, el guiado neuroaxonal, y la plasticidad sináptica (Fields y Stevens-Graham, 2002).

Dado que las células neurogliales tienen roles tanto en la respuesta inmune como en el funcionamiento neuronal, podemos concluir que ante un estado neuroinflamatorio pueden producir grandes modificaciones sinápticas y neuronales, que posteriormente afectarán el comportamiento y los procesos cognitivos.

1.10 Microglía

El SNC tiene sus propias células inmunes residentes llamadas microglía, un tipo de célula glial. Estas células se diferencian desde progenitores hematopoyéticos en la médula ósea y migran hacia el cerebro durante el desarrollo postnatal, típicamente hasta el día postnatal (P) 10 en roedores. Allí se distribuyen homogéneamente, se asientan y completan su diferenciación a células microgliales, adquiriendo el fenotipo específico.

En condiciones fisiológicas normales, las células microgliales se encuentran en el denominado “estado de reposo”, caracterizado por un cuerpo celular pequeño y numerosos procesos finos y elaborados. Expresan constitutivamente una variedad de marcadores de superficie tales como CD11b (Perry et al., 1985) y la enzima de unión a calcio IBA1 (Ito et al., 1998), que suelen ser utilizados para identificar dichas células de manera específica. Los procesos microgliales poseen múltiples ramificaciones que se extienden en todas direcciones, y se encuentran en rápido y constante movimiento; estos procesos representan las estructuras móviles más rápidas del cerebro: el parénquima cerebral puede ser escaneado completamente cada varias horas (Hanisch y Kettenmann, 2007).

Cuando una lesión es detectada, se desencadena la respuesta conocida como “activación microglial” cuya característica más saliente es la transformación morfológica gradual que sufren las células (Ransohoff y Perry, 2009; Kettenmann et al., 2011). En la fase inicial las células retraen sus procesos, que se vuelven más gruesos y menos numerosos; en los estadios intermedios los procesos son cada vez más cortos y gruesos y el tamaño de los somas aumenta. Algunas células entran en estado proliferativo, y además, utilizando movimientos ameboides se dirigen hacia el sitio dañado; lo que produce su multiplicación en el sitio circundante a la lesión.

En última instancia, si el daño persiste, se alcanza la fase de máxima activación donde las células adoptan una forma ameboidea y se convierten en fagocitos (Kettenmann y Verkhratsky, 2013). Kreutzberg llamó estadio I al estado basal, estadios II y III a los estadios intermedios, y estadio IV al estado fagocítico (Kreutzberg, 1996).

En paralelo a la transformación morfológica ocurren también cambios moleculares, ya que aumenta la expresión de marcadores como CD11b (Perry et al. 1985) e IBA1 (Ito et al., 1998), y se estimula la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y moléculas co-estimulantes como CD45, CD4, CD80, CD86 y CD40 (Streit et al., 1988; London et al., 2013). La expresión de este complejo molecular convierte a las células microgliales en las células presentadoras de antígeno dominantes en el sistema nervioso (Shaked et al., 2004). Además, a través de la liberación de citoquinas, las células microgliales reclutan leucocitos hacia el SNC, e interactúan con linfocitos T infiltrados, mediando la respuesta inmune en el cerebro (Wilson et al., 2010; Boche et al., 2013).

La función fagocítica de las células microgliales no sólo es esencial en la respuesta inmune del cerebro, sino que además es importante bajo condiciones normales, ya que participa en la remoción de células apoptóticas; y durante el desarrollo, ya que participa en la remoción de sinapsis o poda sináptica (pruning), en el cerebro postnatal (Tremblay et al., 2011). Además, la microglía cuenta con funciones en el desarrollo neural, la plasticidad sináptica y procesos cognitivos (Schwarz y Bilbo, 2012; Perry y Teeling, 2013; Kettenmann et al., 2011).

1.11 Interacción entre sistema inmune y sistema nervioso

El sistema nervioso se encuentra aislado del resto del organismo a través de la barrera hematoencefálica (BHE) formada por uniones estrechas entre células endoteliales. El microambiente que rodea la barrera también participa en el mantenimiento estructural y funcional de la misma. La unidad neurovascular es una construcción conceptual formada por elementos estructurales, incluyendo al endotelio con su lámina basal y los pies de los astrocitos; y también de elementos contextuales como astrocitos, neuronas, pericitos y microglía (Muldoon et al., 2013).

Ante una lesión, la integridad de la barrera puede verse comprometida y existir infiltrado celular; de esta forma, dichas células pueden transmitir señales que provienen de la periferia.

Sin embargo, en situaciones normales también existen vías de comunicación entre el SNC y la periferia: la vía humoral y la neuronal. La vía humoral consiste en la entrada directa de citoquinas al cerebro a través de un mecanismo de transportadores en la BHE, y a través de los órganos circunventriculares, zonas con capilares fenestrados donde se rompe la impermeabilidad de la barrera. También puede producirse la comunicación a través de los receptores presentes en las células endoteliales de la BHE, que luego transmiten la señal hacia el interior del cerebro. Esta forma de comunicación involucra la producción local de citoquinas y otros mediadores, y es fundamental en la inducción de fiebre y activación del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal (HPA) (Rivest, 2009).

La vía neuronal involucra al nervio vago, que inerva el timo, hígado, pulmones y tracto gastrointestinal. Se encuentra asociado a nódulos linfáticos y sus aferentes desembocan en el núcleo del tracto solitario. Esta vía es típicamente activada ante infecciones intraperitoneales, cumpliendo un papel protagónico en el comportamiento asociado a enfermedad (Dantzer et al. 2000).

Las citoquinas tienen un papel protagónico en la comunicación entre el sistema inmune periférico y el sistema nervioso central. Actualmente se sabe que estímulos inflamatorios periféricos pueden inducir cambios en los niveles de citoquinas en el SNC (Layé et al., 1994; Pitossi et al., 1997). Las citoquinas penetran en el cerebro a través de los órganos circunventriculares y otras regiones permeables en la BHE (Konsman et al. 2002), y también a través de transporte activo (Banks et al., 1995).

Además, citoquinas periféricas son capaces de estimular el nervio vago (Johnston y Webster, 2009) y de inducir la expresión de citoquinas en las células endoteliales, que pueden ser liberadas luego al parénquima cerebral (Kerschensteiner et al., 2009). De esta manera, las citoquinas inician modificaciones en el SNC que posteriormente darán lugar a respuestas comportamentales.

El caso más destacado de respuesta comportamental inducida por una respuesta inmune es el del comportamiento asociado a la enfermedad, conocido también como *sickness behavior* (Hart, 1988).

Este representa un cambio en el estado motivacional de los individuos enfermos, que experimentan debilidad, letargia, pérdida de apetito e interés en sus alrededores, y una reducción del movimiento en general (Dantzer, 2001). Estos síntomas forman parte de una estrategia altamente organizada para luchar contra la enfermedad, y son las citoquinas proinflamatorias las encargadas de sincronizar los componentes fisiológicos, metabólicos y comportamentales necesarios (Dantzer, 2001). También se las encuentra asociadas a procesos de diferenciación neuronal (Mathieu et al., 2010), comportamientos de aprendizaje (Depino et al., 2004) y procesos de mielinización (Schmitz y Chew, 2008).

El rol de las citoquinas como nexo entre el sistema inmune y nervioso promueve que su acción prolongada o desregulada se encuentre involucrada en la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas y algunas enfermedades psiquiátricas (Dantzer y Kelley, 2007; Dantzer et al., 2008).

1.12. Alteraciones inmunológicas en pacientes con TEA

En años recientes se han acumulado numerosas evidencias de anomalías inmunológicas y neuroinflamatorias en pacientes con desórdenes psiquiátricos clásicos. Más allá de que el autismo afecta principalmente la función cerebral, también se ven afectados otros sistemas y órganos.

Al consultar la literatura pueden encontrarse evidencias de alteraciones inmunes centrales y periféricas.

Se han reportado anomalías en la inmunidad innata (*ver tabla 1*) como ejemplo aumento de citoquinas proinflamatorias secretadas por monocitos (Enstrom et al., 2010); así también en la respuesta inmune adaptativa, como un desequilibrio entre células Th1 y Th2 (van Gent et al., 1997; Gupta et al., 1998) y un menor número de células T reguladoras, encargadas de prevenir respuestas autoinmunes (Mostafa et al., 2010). Estudios genéticos realizados en niños y adultos autistas han identificado varios genes relacionados con la señalización y función inmunológica, así como también genes reguladores del desarrollo de los sistemas inmune y nervioso (Garbett et al., 2008; Pardo y Eberhart 2007).

Desde el punto de vista neuroendocrino, se han detectado elevados niveles basales de cortisol en plasma en niños varones autistas (Iwata et al., 2011) y una respuesta incrementada de cortisol en respuesta a un estresor (Spratt et al., 2011), lo que podría significar un incorrecto funcionamiento del eje HPA.

Por otro lado, se han reportado diversas anomalías gastrointestinales y del tracto digestivo en individuos con TEA.

La prevalencia de inflamación gastrointestinal puede ir desde el 9 al 91% (Buie 2011; Coury et al., 2012), y se ha hipotetizado que este hecho puede influenciar la homeostasis cerebral y modular el comportamiento de estos pacientes.

La exposición a determinados antígenos provenientes de la dieta, bacterias y sus productos metabólicos y una alterada composición de la microbiota intestinal (Finegold et al; 2002, Parracho; 2005, Adams et al; 2011) refieren que pueden alterar la regulación inmune y por ende afectar la actividad del SNC.

Tabla 1 Alteraciones inmunológicas en autismo

- **Alteraciones en la inmunidad innata**
 - Estimulación alterada de monocitos por receptores del tipo *Toll-like receptors*;
 - Nivel bajo del factor de complemento C4b y niveles altos del factor 1; y
 - Actividad reducida de linfocitos NK (*natural killer*).
- **Alteraciones en la inmunidad adaptativa**
 - Niveles bajos de inmunoglobulinas G, M y A;
 - Persistencia de la respuesta Th2 (*T helper 2*- linfocitos colaboradores tipo 2); y
 - Anticuerpos dirigidos contra proteínas del cerebro y células del sistema nervioso.
 - Reacciones inmunes tipo 1 (alergias).
- **Alteraciones en ambos tipos de inmunidad**
 - Niveles elevados de citocinas: interferón alfa (*INF α*), interferón gama (*INF γ*), interleucina 6 (*IL-6*), factor inhibidor de la migración de macrófagos (*MIF*) y factor de necrosis tumoral alfa (*TNF α*).
 - Niveles bajos de citocinas: factor transformador de crecimiento beta (*TGF β*), interleucina 10 ("IL-10") e interleucina 23 (*IL-23*).

Sin embargo, al día de hoy la presencia de auto anticuerpos contra proteínas del SNC es considerada como una de las evidencias más consistentes y robustas en pacientes con autismo (Mostafa y Al-Ayadhi 2011; Singh et al., 1997; Wills et al., 2007;

Connolly et al., 1999; Singh y Rivas 2004; Todd et al, 1988; Vojdani et al, 2002; Mostafa y Al-Ayadhi 2011; Wills et al., 2011). Alrededor del 25-70% de los pacientes presentan autoanticuerpos reactivos a proteínas neurales (Singh et al., 1997), lo que sugiere una interacción anormal entre los sistemas inmunes materno y fetal durante el desarrollo del feto (Braunschweig y Water, 2012). Dado que los anticuerpos maternos pueden atravesar la placenta, patologías autoinmunes durante el embarazo pueden resultar en la transferencia de autoanticuerpos contra blancos neuronales de la madre al feto (Braunschweig et al., 2008), que podrían interferir con el correcto desarrollo neuronal.

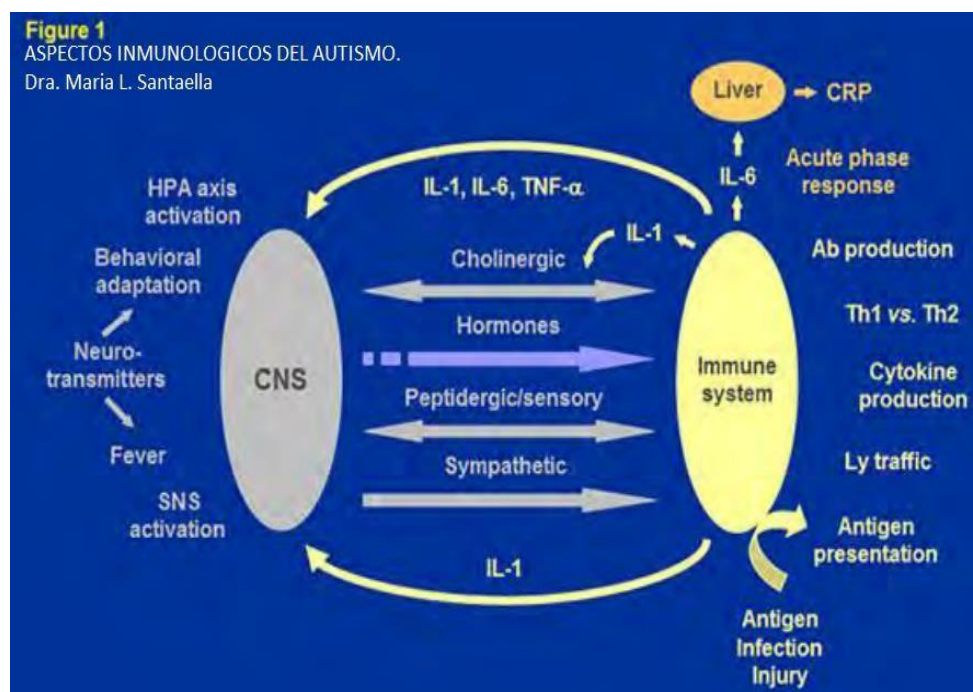
Se ha demostrado en distintos modelos animales que la administración de estos auto anticuerpos maternos puede afectar el funcionamiento neuronal y alterar el comportamiento de las crías. Por ejemplo, la inyección de IgGs provenientes de madres con al menos un hijo autista en hembras embarazadas de mono rhesus resultó en crías con comportamiento social atípico y un aumento en comportamientos estereotipados (Martin et al., 2008). Este tipo de auto anticuerpos contra proteínas del SNC ha sido detectado también en pacientes con autismo (Silva et al., 2004; Singer et al., 2006; Wills et al., 2007), donde han sido identificados numerosos antígenos incluyendo filamentos axonales gliales y neuronales (Singh et al., 1997), mielina (Singh et al., 1993), receptores de serotonina (Todd and Ciaranella, 1985) y el factor de crecimiento nervioso (Mostafa y Al-Ayadhi 2011).

Aunque en una primera instancia las alteraciones mencionadas, así como distintas etiologías y patofisiologías propuestas de los TEA, pueden parecer desconectadas entre sí debido a su diversidad, existe un punto en común que las subyace. Todos estos factores se encontrarían activando las mismas moléculas efectoras, las citoquinas, que estarían actuando en el cerebro alterando el desarrollo y el comportamiento.

Individuos con autismo presentan en plasma niveles elevados de citoquinas proinflamatorias (Ashwood et al., 2011) y niveles reducidos de citoquinas antiinflamatorias (Ashwood et al., 2009). Estudios *postmortem* han mostrado niveles alterados de citoquinas en cerebro y señales de activación microglial en el cerebro de pacientes autistas (Vargas et al., 2004). En el cerebro, las citoquinas pueden actuar sobre las células neurogliales e inducir un estado neuroinflamatorio. En análisis de cerebros *postmortem* se han encontrado señales de inflamación crónica, dadas por activación astro y microglial en la materia blanca subcortical del giro frontal medio, el giro cingulado anterior, y en la capa de células granulares, células de Purkinje y materia blanca del cerebelo (Pardo et al., 2005; Vargas et al., 2004).

Todas estas evidencias sugieren a los TEA como un desorden con alteraciones inmunes tanto centrales como periféricas, a nivel celular y sistémico. De manera de lograr una intervención terapéutica temprana de la enfermedad es necesario identificar los agentes que contribuyen a la etiología del desorden, al mismo tiempo que comprender los mecanismos inmunes y neurales implicados. Con este objetivo se convierte en esencial el desarrollo de modelos animales para el estudio del autismo.

Ver Figura 1



1.13 Enfermedades atópicas e inflamación del cerebro en la patogenia de los trastornos del espectro autista.

La falta de una patogénesis distinta y biomarcadores confiables dificulta el desarrollo de tratamientos efectivos. Como resultado, se prescribe a la mayoría de los niños con agentes psicofarmacológicos (ASD) que no abordan los síntomas centrales de ASD. Autoanticuerpos contra epítopos cerebrales en madres de los niños con TEA y muchos de esos niños se correlacionan fuertemente con los síntomas alérgicos e indican una respuesta inmune aberrante, como así como la alteración de la barrera hematoencefálica (BBB).

Hallazgos Neuro-inflamatorios en Cerebros de Autistas:

- Activación de microglia y astroglia.
- Producción aumentada de quimioquinas y citoquinas con funciones pro-inflamatorias y anti-inflamatorias.
- Niveles altos de caspasa 3 y catepsina D en el cerebelo (favorecen apoptosis).
- Aumento de BDNF (factor neurotrófico derivado de cerebro).

Recientes estudios epidemiológicos han demostrado una fuerte correlación estadística entre el riesgo de TEA y las enfermedades atópicas maternas o infantiles, como el asma, el eczema, las alergias alimentarias y la intolerancia alimentaria, todo lo cual implica la activación de mastocitos (MC). Estas células inmunes únicas del tejido se localizan perivascularmente en todos los tejidos, incluyendo el tálamo y el hipotálamo, que regulan las emociones. Los mediadores inflamatorios y vasoactivos derivados de MC aumentan la permeabilidad. La expresión de las moléculas inflamatorias interleucina (IL-1 β), IL-6, IL-17 y factor de necrosis tumoral (TNF) es aumentado en el cerebro, el líquido cefalorraquídeo y el suero de algunos pacientes con ASD, mientras que el NF-kB se activa en muestras de cerebro y células inmunes estimuladas de sangre periférica de otros pacientes; sin embargo, estas moléculas no son específicas. En cambio, el péptido neurotensina se eleva de manera única en el suero de los niños con ASD, al igual que la hormona liberadora de corticotropina, secretada por el hipotálamo bajo estrés.

Ambos péptidos activan MC para liberar IL-6 y TNF, que a su vez estimulan la proliferación de microglia y activación, lo que lleva a la interrupción de la conectividad neuronal.

La IL-6 y TGF β derivadas de MC inducen la maduración de células Th17 y MC también secreta IL-17, que se incrementa en ASD.

Las enfermedades atópicas pueden crear un fenotipo susceptible de TEA y las formulaciones dirigidas a la inflamación del cerebro podría ser una gran promesa en el tratamiento de ASD.

Cytokines in autism spectrum disorders. A variety of independent clinical studies have linked cytokines to ASD. This table presents detailed findings for each individual cytokine. Often multiple cytokines were associated with ASD in a single study, which is noted in parentheses.

Cytokine	Findings in autism	Reference
IL-1B	Elevated plasma levels in children with ASD, correlated with regressive onset. (IL-6, IL-8 and IL-12p40 also elevated)	(Ashwood et al., 2011a, 2011b)
	Elevated plasma levels in high functioning children with ASD. (IL-1RA, IL-5, IL-8, IL-12p70, IL-13, IL-17 and GRO- α also elevated)	(Suzuki et al., 2011)
	Elevated plasma levels in adults with severe ASD. (IL-6 and endotoxin levels also elevated)	(Emanuele et al., 2010)
	Peripheral blood cells from ASD subjects produce higher baseline levels. (Similar trends for IL-6 and TNF- α)	(Jyonouchi et al., 2001)
	Peripheral blood cells from ASD subjects produce higher levels with TLR2 or TLR4 stimulation, and lower levels with TLR-9 stimulation. (Similar trends for IL-6 and TNF α)	(Enstrom et al., 2010)
IL-6	Elevated plasma levels in children with ASD, correlated with regressive onset. (IL-1B, IL-8, and IL-12p40 also elevated)	(Ashwood et al., 2011a, 2011b)
	Elevated plasma levels in adults with severe autism. (IL-8 and endotoxin levels also elevated)	(Emanuele et al., 2010)
	Peripheral blood cells from ASD subjects produce higher baseline levels. (Similar trends for IL-1B and TNF- α)	(Jyonouchi et al., 2001)
	Peripheral blood cells from children with ASD produce higher levels with TLR2 or TLR4 stimulation, and lower levels with TLR-9 stimulation. (Similar trends for IL-6 and TNF α)	(Enstrom et al., 2010)
	Lymphoblasts from ASD subjects produce more IL-6. (Also TNF- α)	(Malik et al., 2011)
	Increased IL-6 staining in postmortem cerebellar sections from ASD subjects	(Wei et al., 2011)
	Increased IL-6 in postmortem brain specimens (various regions) from ASD subjects. (Also increased TGF-B and inflammatory chemokines).	(Vargas et al., 2005)
	Increased IL-6 in postmortem brain tissue from ASD subjects. (Also increased TNF- α , IFN- γ , GM-CSF, and IL-8)	(Li et al., 2009)
IL-4	Increased IL-4 in mid-gestational serum samples from mothers giving birth to a child with ASD. (Also IL-5 and IFN- γ)	(Goines et al., 2011b)
	Increased IL-4 in amniotic fluid samples from mothers giving birth to a child with ASD (Also IL-10, TNF- α and TNF-B)	(Abdallah et al., 2011)
	Peripheral blood cells from ASD subjects stimulated with PMA-ionomycin were more likely to be IL-4 ⁺ (And less likely to be IFN- γ ⁺)	(Gupta et al., 1998)
IFN- γ	Increased IFN- γ in mid-gestational serum samples from mothers giving birth to a child with ASD. (Also IL-4 and IL-5)	(Goines et al., 2011b)
	Increased plasma levels in individuals with ASD. (Also IL-12)	(Singh, 1996)
	Peripheral blood cells stimulated with PMA-ionomycin are less likely to be IFN- γ ⁺ (And more likely to be IL-4 ⁺)	(Gupta et al., 1998)
	Unstimulated whole blood from ASD subjects produced significantly more IFN- γ compared to controls. (Also increased IL-1RA, IL-6, and TNF- α)	(Croonenberghs et al., 2002)
	NK cells from children with ASD produced higher IFN- γ under resting conditions, and lower levels after stimulation. (Also observed with perforin and granzyme B)	(Enstrom et al., 2009a)
	Increased IFN- γ in post mortem brain specimens from ASD subjects. (Also increased TNF- α , IL-6, GM-CSF, and IL-8)	(Li et al., 2009)
TGF-B	Decreased plasma TGF-B in children with ASD. Lower levels correlated with more severe behavioral scores.	(Ashwood et al., 2008)
	Decreased serum TGF-B in adults with ASD.	(Okada et al., 2007)
	Increased TGF-B levels in postmortem brain specimens (various regions) from ASD subjects. (Also IL-6 and inflammatory chemokines)	(Vargas et al., 2005)

Tabla 2. Citoquinas involucradas en el desorden de Espectro Autista

La mayoría de los niños con ASD a menudo se prescriben psicotrópicos medicamentos, principalmente risperidona y aripiprazol para reducir comportamientos disruptivos y agresivos, pero estos medicamentos no tienen efecto sobre los síntomas centrales de ASD.

De hecho, estudios recientes han cuestionado el beneficio de los agentes psicotrópicos y destacan los efectos adversos frecuentes como el aumento de peso, sedación, temblor, trastornos del movimiento y babeo. Como resultado, aumenta la polifarmacia, y el riesgo de interacciones medicamentosas.

Los tratamientos inmunomoduladores se han considerado para ASD, pero pocos estudios han sido publicados.

1.14 Agentes antioxidantes

Un reciente estudio doble ciego, controlado con placebo usando el sulforafano antioxidante derivado de brócoli en pacientes adultos con ASD (n = 40, 13-27 años de edad, seleccionados por su historial de reducción síntomas durante episodios febriles) durante 18 semanas mostraron una mejoría (34%) en su interacción social y comunicación usando la Checklist de comportamiento aberrante (ABC).

1.15 Compuestos antiinflamatorios.

Una investigación abierta en niños con ASD, quienes recibieron flavonoides como luteolina y quercetina (4-10 años de edad, n=50), reportan una mejoría en la atención y el comportamiento, de un 34 % en 8.4 meses.

Un subgrupo de niños de dicho estudio, quienes tenían los niveles de IL-6 y TNF más altos en comparación con los demás, tuvo una mejoría incluso mayor al 65% en cuanto a su comportamiento. Reportando a su vez, niveles normales de interleucina y factor de necrosis tumoral, al final del tratamiento.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En años recientes se han acumulado numerosas evidencias de anomalías inmunológicas y neuroinflamatorias en pacientes con desórdenes psiquiátricos clásicos. Más allá de que el autismo afecta principalmente la función cerebral, también se ven afectados otros sistemas y órganos (24).

Estudios genéticos realizados en niños y adultos autistas han identificado varios genes relacionados con la señalización y función inmunológica, así como también genes reguladores del desarrollo de los sistemas inmune y nervioso (26). Desafortunadamente, en México desconocemos si existe una relación bidireccional y cómo podría incidir en nuestra población.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Existe comorbilidad de padecimientos inmuno-alérgicos en pacientes con diagnóstico de Trastorno del Espectro Autista en el Hospital de Especialidades Pediátricas?

III. JUSTIFICACIÓN

Se ha reportado una frecuencia alta de manifestaciones como diabetes tipo I, asma bronquial, dermatitis atópica, rinitis alérgica y alergia a alimentos en niños con trastorno del espectro autista, se han descrito casos de personas con autismo donde el control de la condición alérgica ha resultado en una mejoría de los síntomas conductuales.

El hallazgo de una mayor prevalencia de alergias en niños con TEA en comparación con los niños de control es consistente en estudios donde realizaron pruebas de punción cutánea y / o IgE específica de alérgeno, o reactividad inmune celular incluyendo el TNF- α y / o IL-12, producción específica de ciertos marcadores biológicos para reacciones alérgicas.

Los desequilibrios de citoquinas están bien documentados en el autismo y tienen muchas implicaciones interesantes. Las citocinas están intrínsecamente involucradas en neurodesarrollo y función neuronal. Y una citocina mal desarrollada puede tener consecuencias neurológicas a largo plazo. La expresión de citoquinas depende en gran medida de la genética y el medio ambiente. Por lo tanto, pueden representar un biomarcador genético o ambiental.

Para ilustrar el resultado de la conexión entre inmunidad, genes, medio ambiente y desarrollo neurológico hay que considerar dos escenarios: Primero, un individuo puede ser genéticamente apto para montar una respuesta inmune inapropiada a un factor infeccioso o exposición tóxica. Desafortunadamente, en México desconocemos si existe una relación bidireccional y cómo podría incidir en nuestra población, es por eso la importancia del desarrollo de esta investigación. .

IV. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General:

Describir las alteraciones alérgicas e inmunológicas en los pacientes con Trastornos del Espectro Autista en el Hospital de Especialidades Pediátricas en la ciudad de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas desde el mes de Marzo del 2016 al mes de Mayo del 2020

4.2 Objetivos Específicos:

4.2.1 Describir las características socio demográficas los pacientes con Trastornos del Espectro Autista en el Hospital de Especialidades Pediátricas en la ciudad de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas desde el mes de Marzo del 2016 al mes de Mayo del 2020

4.2.2 Describir las principales patologías asociadas en los pacientes con Trastornos del Espectro Autista en el Hospital de Especialidades Pediátricas en la ciudad de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas desde el mes de Marzo del 2016 al mes de Mayo del 2020

4.2.3 Describir los principales trastornos mentales asociados en los pacientes con Trastornos del Espectro Autista en el Hospital de Especialidades Pediátricas en la ciudad de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas desde el mes de Marzo del 2016 al mes de Mayo del 2020.

.

V. DISEÑO DEL ESTUDIO

5.1 Tipo de Estudio

Observacional, Retrospectivo, Descriptivo y Transversal en los pacientes que acudieron al servicio de Consulta Externa en los pacientes con Trastornos del Espectro Autista en el Hospital de Especialidades Pediátricas en la ciudad de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas desde el mes de Marzo del 2016 al mes de Mayo del 2020

5.1 Descripción del área de estudio.

Este estudio se desarrolló en el servicio de consulta externa del Hospital de Especialidades Pediátricas en la Unidad de Neuropsiquiatría Infantil "Dr. Manuel Velasco Suárez" en la ciudad de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas a partir del mes de Marzo del 2016 al Mes de Mayo del 2020.

5.2 Universo del Estudio y/o tamaño de la muestra.

Se analizó a una muestra representativa de todos los pacientes del universo poblacional a quienes se les realizó el diagnóstico de primera vez de TEA durante el periodo de Marzo del 2016 al Mes de Mayo del 2020 que corresponde a un total de 50 pacientes que se encuentran registrados en la consulta externa de la unidad de Neuropsiquiatría Infantil.

VI. Definición de las unidades del Estudio.

6.1 Criterios de inclusión.

- a) Niños y niñas, con diagnóstico de Trastorno del Espectro Autista atendidos el servicio de Consulta externa valorados previamente por el servicio de neuropsiquiatría infantil, Neuropsicología y el servicio de Alergia/ inmunología del Hospital de Especialidades Pediátricas en la ciudad de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas desde el mes de marzo del 2016 al mes de Mayo del 2020.
- b) El diagnóstico de los probandos se basó en los criterios establecidos en el DSM-V.
- c) Las edades de los probandos participantes se ubicaron dentro de un rango comprendido entre los 4 y los 17 años cumplidos.

6.2 Criterios de exclusión.

- a) Niños y niñas que tengan algún diagnóstico previo de síndrome de alguna patología genética conocida que explique el autismo o su sintomatología actual.

VII. Periodo comprendido para el desarrollo del estudio.

Se desarrolló este estudio en el periodo comprendido de Marzo del 2016 al Mes de Mayo del 2020.

VIII. Variables

VARIABLE	CÓDIGO	SIGNIFICADO	ESCALA DE MEDICIÓN	VALOR
Sexo	Sex	Género del paciente	Cualitativa Categórica y dicotómica	Hombre (1) Mujer (2)
Edad	E	Tiempo de vida del paciente	Cuantitativa Categórica y Politómica	Años y meses
Trastorno del Espectro Autista	TEA	Alteración del neurodesarrollo	Cualitativa Politómica	Asperger, Autismo, Síndrome de Rett,
Trastornos inmunológicos	INM	Alteraciones inmunológicas	Cualitativa Politómica	
Trastornos alérgicos	ALE	Alteraciones alérgicas	Cualitativa Politómica	Rinitis alérgica, APLV, atopia, alergias alimentarias, asma.
Prueba Clínica TEA	Escala K-SADS PL	Gold Standard Diagnóstico TEA	Cuantitativa Politómica	Si / NO
Diagnóstico por laboratorio	DX	Variables diagnósticas de laboratorio	Cuantitativa Categórica y Politómica	Inmunoglobulinas, PCR, VSG, monocitos, interleucina **

IX.- Técnicas e Instrumentos de recolección de datos

Se analizó la base de datos de la Unidad de Neuropsiquiatría Infantil para identificar a todos los pacientes diagnosticados con TEA a través de la escala K-SADS-PL TEA, a su vez se procedió a analizar las variables diagnósticas de laboratorio, seguido de esto se procedió a vaciar datos en una tabla de Excel que contendrá todas las variables del estudio. El análisis estadístico se realizará con SPSS para la identificación de la Comorbilidad del TEA en atención a niños del Hospital de Especialidades Pediátrica.

9.1 Técnicas de procesamiento y análisis de datos.

La descripción de las características demográficas de los sujetos se obtuvo frecuencias presentadas en porcentajes, así como medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas. Se realizó prueba Chi cuadrada de Pearson para establecer la asociación de las variables cualitativas.

X. Resultados

Tabla 1. La mayoría de los pacientes son de la ciudad de Tuxtla Gutiérrez, siguiendo la ciudad de Tapachula y San Cristóbal; los demás pacientes son de otros municipios cercanos.

Datos demográficos (N=50)

Variable	media	DE		
Edad	7.5 años	95%		
Variable	n	%	total	%
Sexo	50	100	50	100
Femenino	10	20	10	20
Ciudad				
Tuxtla Gutiérrez	23	46	23	46
Tapachula	4	8	4	8
San Cristóbal	3	6	3	6
Total	30	60	30	30
Otras zonas del Estado	20	40	20	40

Tabla 1. Datos Demográficos

Tabla 2. El promedio de edad fue de 7.5 años, siendo 40 pacientes masculinos, 10 pacientes femeninos; 49 % asisten a medio escolarizado, 37 pacientes presentaban discapacidad intelectual y 13 pacientes fueron diagnosticados de alto rendimiento.

Datos Socio demográficos (N=50)

Tabla 2. Datos Sociodemográficos (N=50)				
	media	DE		
Edad	7.5 años	95%		
Variable	n	%	total	%
Sexo	50	100	50	100
Femenino	10	20	10	20
Masculino	40	80	40	80
Escolaridad	49	98	49	49
Sin escolaridad	1	2	2	2
Con sistema de apoyo escolar	24	24	24	24
Preescolar (CAM)	9	18	9	18
Primaria (CAM)	2	8	2	8
Primaria (USAER)	13	26	13	26
Total	24	48	24	48
En sistema escolar regular				
Preescolar	11	22	11	22
Primaria	9	18	9	18
Secundaria	1	2	1	2
Preparatoria	1	2	1	2
Total	22	50	22	50
Trastorno del Desarrollo Intelectual				
Si	37	74	74	
No	13	24	24	100

Enfermedades alérgicas y Trastornos del Espectro Autista.

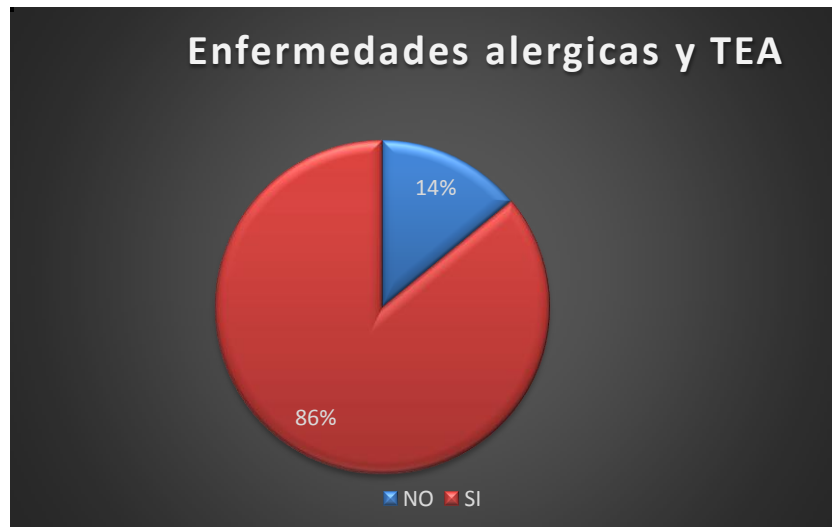


Gráfico 1. De los 50 pacientes evaluados, 86% presentaron enfermedades alérgicas, predominando Rinosinusitis [37, IVRS (31%) ,Asma (6%], Hiperhistaminosis (1%.)

Enfermedades autoinmunes y Trastornos del Espectro Autista.

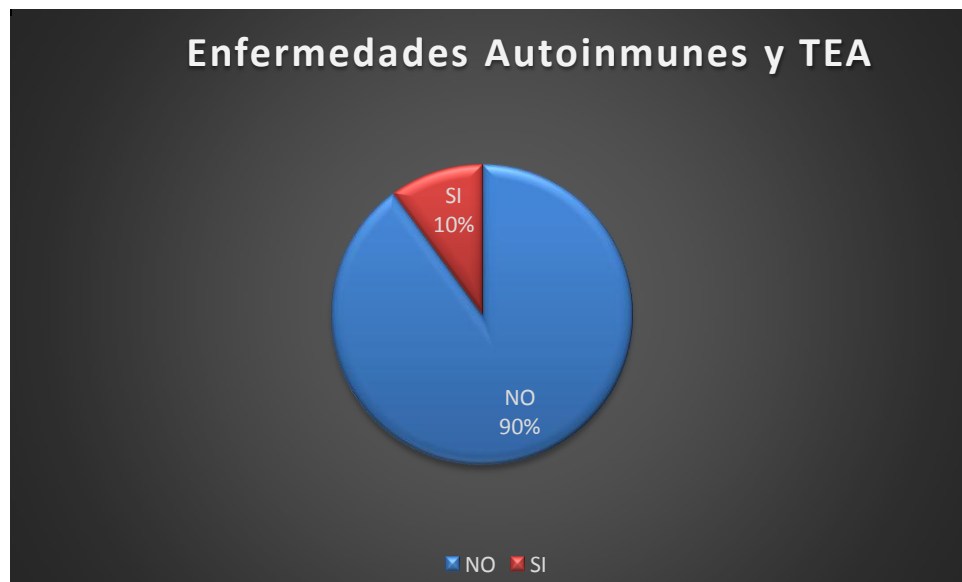


Gráfico 2. De los 50 pacientes evaluados con TEA, solamente el 10 % presento enfermedades autoinmunes.

Niveles de Inmunoglobulinas y Trastornos del Espectro Autista

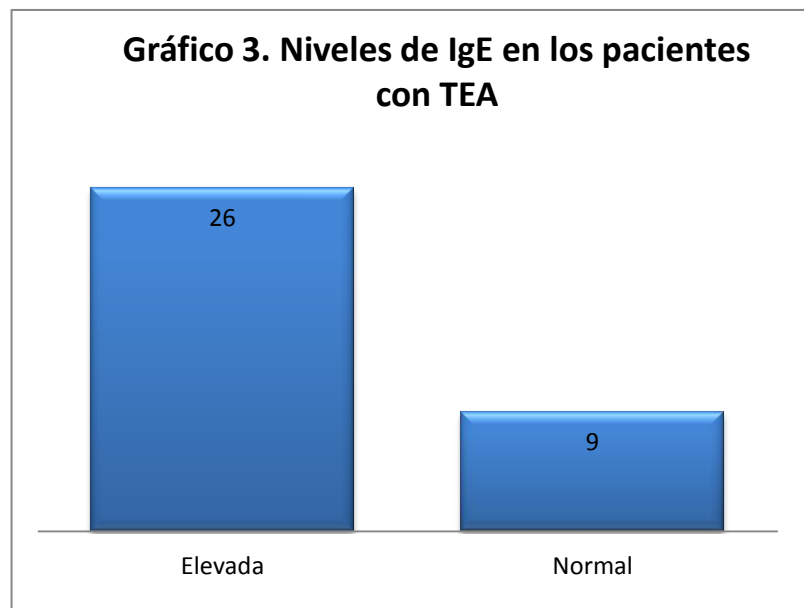


Gráfico 3. De los 50 pacientes evaluados, solamente 26 % presentaron IgE elevada, 4% IgA elevada (4%), IgG elevada (3%), IgM elevada (3%).

Principales Comorbilidades Psiquiátricas y Trastornos del Espectro Autista.

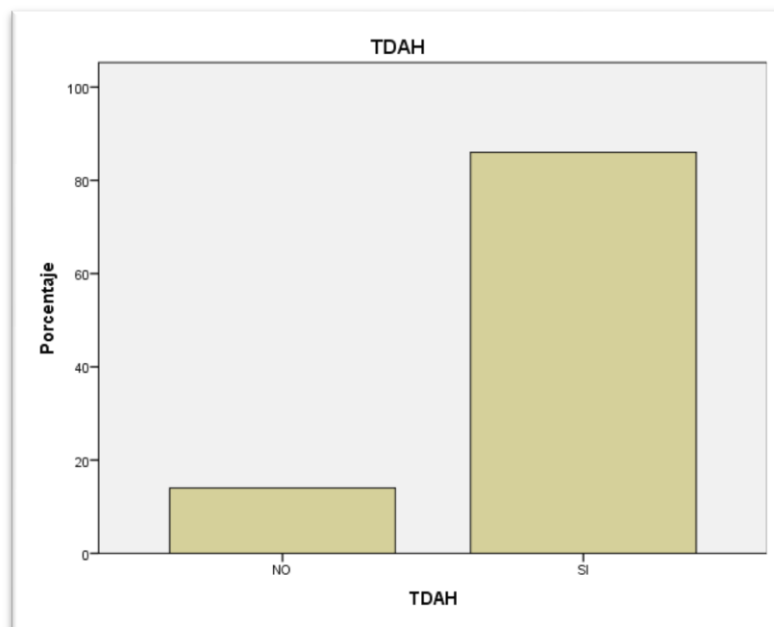


Gráfico 4. De los 50 pacientes evaluados 43 (86%) pacientes cumplían en diagnóstico para TDAH y 7 (14%) de los pacientes no cumplían con el criterio.

Principales Comorbilidades Psiquiátricas y Trastornos del Espectro Autista.

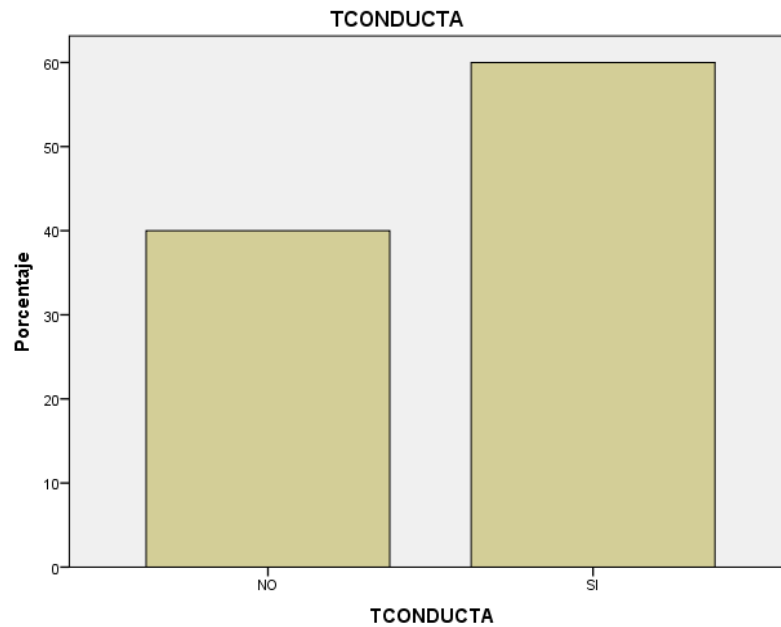


Gráfico 5.- De los 50 pacientes evaluados 27 (54%) pacientes cumplían en diagnóstico para Trastorno de conducta y 23 (46%) pacientes no cumplían el criterio.

XIV. Discusión y conclusiones.

Durante la última década, los trastornos del espectro autista (TEA) han recibido una gran atención por parte de la sociedad. Por este motivo, dicho padecimiento se ha convertido en uno de los más representativos del desarrollo neuro científico en la psiquiatría actual. En los últimos años, se han obtenido novedosos resultados en la identificación de los genes del autismo mediante diversas metodologías como estudios de citogenética, asociación alélica, Tamizaje del genoma, exoma y epigenética.(Nicolini 2019)

Desde la perspectiva inmunológica se ha descrito una neuroinflamación activa con incremento en las citocinas proinflamatorias, tanto en el suero como en el líquido cerebroespinal, que altera las funciones inmuno-celulares (Onore, Careaga, & Ashwood, 2012). En el Sistema Nervioso Central la microglia tiene un componente inmunológico cuya función se encuentra afectada en los pacientes con autismo (Salter & Stevens, 2017). Sin embargo, se desconoce si esta alteración es resultado de los cambios aberrantes que sufre un cerebro con autismo (por ejemplo, al reaccionar ante infecciones prenatales (Lombardo et al., 2018), o bien, si es un factor que contribuye a generar esta condición.

La variación en la responsabilidad por TEA podría atribuirse a factores de riesgo ambientales. La disfunción inmunológica es un vínculo potencial entre los factores de riesgo ambientales y síntomas de anomalías en la función inmunológica, como infecciones frecuentes y mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes.

La infección materna, las citocinas inflamatorias y las enfermedades autoinmunes durante el embarazo también fueron asociados con el TEA en niños en algunos estudios.

La evidencia disponible ha demostrado que la activación inmune puede influir negativamente en ciertos procesos del neurodesarrollo, crecimiento, a través de múltiples vías, incluida la expresión alterada de citocinas y quimiocinas. Las afecciones alérgicas, que incluyen alergia respiratoria, alergia cutánea y alergia alimentaria, son comunes condiciones médicas de disfunción inmunológica en los niños (Guifeng Xu, MD; Linda 2018)

Es por eso que este estudio es de suma importancia, ya que es el primer estudio en México, que evidencia la relación bidireccional de los pacientes con TEA y las enfermedades alérgicas. Esta es una manera de demostrar que no está aislada esta asociación, ya que este estudio demuestra la asociación 83% valorado con enfermedades alérgicas y un 5 % con enfermedades auto inmunes, y quizás, al tratar de manera horizontal estos padecimientos podemos tener una mejor respuesta en los hitos del desarrollo. Sabemos que es una muestra de 50 pacientes por lo que será necesario ampliar este número para futuras investigaciones, además de realizar en un futuro realizar estudios moleculares para demostrar esta asociación, que sin duda cambiará el paradigma actual del manejo de los pacientes con trastorno del espectro autista.

XV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bjørklund, Khaled Saad, Salvatore Chirumbolo, Janet K. Kern, David A. Mark R., and Mauricio A. Urbina⁵. Immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder. *Acta Neurobiol Exp* 2016, 76: 257–268.
2. Jacob A. S. Vorstman, Jeremy R. Parr, Daniel Moreno-De-Luca, Richard J. L. Anney, John I. Nurnberger Jr, and Joachim F. Hallmayer. Autism genetics: opportunities and challenges for clinical translation. *Nature Reviews. Exp* 2017.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edn. American Psychiatric Publishing: Arlington, VA, USA, 2013.
4. Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2010 Principal Investigators, (CDC) CfDCaP. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *Morb Mort Wkly Report Surv (Washington, DC:2002)* 2014; 63: 1–21.
5. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 1095–1102.
6. Gronborg TK, Schendel DE, Parner ET. Recurrence of autism spectrum disorders in full- and half-siblings and trends over time: a population-based cohort study. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 947–953.
7. Kim YS, Leventhal BL. Genetic epidemiology and insights into interactive genetic and environmental effects in autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 2015; 77:66–74.
8. Atladóttir HO, Pedersen MG, Thorsen P, Mortensen PB, Deleuran B, Eaton et al. Association of family history of autoimmune diseases and autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2009; 124: 687–694.

9. Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Van de Water J. Maternal autoimmune diseases, asthma and allergies, and childhood autism spectrum disorders: a case–control study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 151–157.
10. Wu S, Ding Y, Wu F, Li R, Xie G, Hou J et al. Family history of autoimmune diseases is associated with an increased risk of autism in children: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 55: 322–332.
11. Atladottir HO, Thorsen P, Ostergaard L, Schendel DE, Lemcke S, Abdallah M et al. Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2010; 40: 1423–1430.
12. Lee BK, Magnusson C, Gardner RM, Blomstrom A, Newschaffer CJ, Burstyn I et al. Maternal hospitalization with infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun* 2015; 44: 100–105.
13. Zerbo O, Qian Y, Yoshida C, Grether JK, Van de Water J, Croen LA. Maternal infection during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2015; 45: 4015–4025.
14. Li X, Chauhan A, Sheikh AM, Patil S, Chauhan V, Li XM et al. Elevated immune response in the brain of autistic patients. *J Neuroimmunol* 2009; 207: 111–116.
15. Morgan JT, Chana G, Pardo CA, Achim C, Semendeferi K, Buckwalter J et al. Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 368–376.
16. Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Futatsubashi M, Takebayashi K et al. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 49–58.
17. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol* 2005; 57: 67–81.

18. Wei H, Zou H, Sheikh AM, Malik M, Dobkin C, Brown WT et al. IL-6 is increased in the cerebellum of autistic brain and alters neural cell adhesion, migration and synaptic formation. *J Neuroinflamm* 2011; 8: 52.
19. Croonenberghs J, Wauters A, Devreese K, Verkerk R, Scharpe S, Bosmans E et al. Increased serum albumin, gamma globulin, immunoglobulin IgG, and IgG2 and IgG4 in autism. *Psychol Med* 2002; 32: 1457–1463.
20. Enstrom A, Krakowiak P, Onore C, Pessah IN, Hertz-Picciotto I, Hansen RL et al. Increased IgG4 levels in children with autism disorder. *Brain Behav Immun* 2009; 23: 389–3
21. Myka L. Estes and A. Kimberley McAllister. Immune mediators in the brain and peripheral tissues in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci*. 2015 August; 16(8): 469–486.
22. Zheng Z, Zhang L, Zhu T, Huang J, Qu Y, Mu D (2016) Association between Asthma and Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 11(6).
23. Nona M. Jiang, MD, Maureen Cowan, B.S., Shannon N. Moonah, MD ScM, William A. Petri Jr., MD, PhD The Impact of Systemic Inflammation on Neurodevelopment. *Trends Mol Med*. 2018 September ; 24(9): 794–804.
24. Marisa N. Spann, Catherine Monk. Dustin Scheinost, and Bradley S. Peterson Maternal Immune Activation During the Third Trimester Is Associated with Neonatal Functional Connectivity of the Salience Network and Fetal to Toddler Behavior. *The Journal of Neuroscience*, March 14, 2018 • 38(11):2877–2886 • 2877.
25. Paul Ashwood, Sharifia Wills, and Judy Van de Water. The immune response in autism: a new frontier for autism research. *Journal of Leukocyte Biology* Volume 80, July 2006.
26. Magalhães, E.S., et al., Immune allergic response in Asperger syndrome, *J. Neuroimmunol.* (2009).