



TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA Y MICROBIOTA INTESTINAL

EJE INTESTINO CEREBRO MICROBIOTA



**FACULTAD
DE MEDICINA**

SERVICIO DE PSIQUIATRÍA INFANTIL
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID
GRADO EN MEDICINA
CURSO 2020-2021

AUTORA: MARIA POLYKARPOU

TUTORA: MARIA PARRILLA ESCOBAR

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
<i>INTRODUCCIÓN</i>	2
<i>MÉTODOS</i>	2
<i>OBJETIVOS</i>	2
<i>RESULTADOS</i>	2
<i>CONCLUSIONES</i>	2
<i>PALABRAS CLAVE</i>	2
INTRODUCCIÓN.....	3
OBJETIVOS.....	3
MÉTODOS.....	4
SINTOMATOLOGÍA GASTROINTESTINAL EN NIÑOS CON TEA.....	5
MICROBIOTA INTESTINAL EN PACIENTES TEA VS CONTROLES.....	7
EJE INTESTINO CEREBRO MICROBIOTA.....	9
<i>Sistema Nervioso Autónomo y el nervio vago</i>	10
<i>La serotonina y el Sistema Nervioso Entérico</i>	11
<i>Inflamación intestinal y barrera hematoencefálica</i>	12
FACTORES DE RIESGO EN TEA Y SU RELACIÓN CON LA MICROBIOTA INTESTINAL.....	13
<i>Infecciones</i>	14
<i>Parto y lactancia</i>	14
<i>Factores dietéticos</i>	15
<i>Estrés</i>	15
<i>Antibióticos</i>	16
DISCUSIÓN.....	17
CONCLUSIONES.....	17
BIBLIOGRAFÍA.....	17

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El trastorno del espectro autista es una condición neurobiológica caracterizada por un déficit en la comunicación e interacción social unido a inflexibilidad del pensamiento y conductas sensoriomotoras repetitivas. Tras observarse gran prevalencia de sintomatología gastrointestinal en niños con autismo se ha empezado a investigar la posible implicación de la microbiota en su patología. El objetivo de este trabajo es revisar las publicaciones científicas existentes, las hipótesis de trabajo y la evidencia disponible hasta la fecha.

MÉTODOS

Para la realización de ésta revisión se emplea el buscador de artículos científicos “PubMed”. Se realiza una selección inicial por títulos y a continuación por abstracts para incluir únicamente los artículos relacionados con el trastorno del espectro autista (TEA), el eje intestino cerebro microbiota y la disbiosis intestinal.

OBJETIVOS

Comprender el funcionamiento del eje intestino cerebro microbiota, su relación con el TEA y los factores perinatales que influyen en ello.

RESULTADOS

Existe evidencia a favor de una relación entre el TEA y la disbiosis intestinal en niños con autismo en comparación a niños sin problemas en el neurodesarrollo. El eje intestino cerebro microbiota consiste en una comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro a través de diferentes vías, hormonal, inmune, neuronal y metabólica en las que intervienen hormonas, neurotransmisores, citoquinas y metabolitos microbiales.

CONCLUSIONES

La microbiota presenta un papel principal en el eje intestino cerebro. Su alteración podría estar implicada en la fisiopatología del TEA, siendo por tanto un potencial objetivo terapéutico. Es necesaria más investigación clínica para confirmar esta teoría.

PALABRAS CLAVE

Trastorno del espectro autista; eje intestino cerebro microbiota; disbiosis intestinal; microbiota intestinal; serotonina

INTRODUCCIÓN

La palabra autismo se utiliza por primera vez en 1908 para describir un subconjunto de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en los cuales se observa un aislamiento serio de sí mismos. La palabra viene del prefijo griego “αυτος”, que significa uno mismo y el sufijo -ismo, “ισμός”, que forma sustantivos abstractos que denotan cierto tipo de tendencia. Por tanto, autismo hace referencia a una condición crónica caracterizada por la tendencia a aislarse del mundo exterior. Posteriormente, en 1943 Leo Kanner describe el trastorno en su trabajo “Trastornos Autistas del Contacto Afectivo” que sienta una de las bases en las que se fundamentan los estudios modernos [1].

El trastorno del espectro autista (TEA) se caracteriza principalmente por un déficit en la comunicación social y conductas sensoriomotoras repetitivas. No se dispone de biomarcadores para su diagnóstico, por lo que éste se realiza mediante la observación conductual del niño por el psiquiatra. El espectro es tan amplio que nos podemos encontrar con niños altamente funcionales e independientes y niños muy dependientes, incluso con retraso mental grave [2].

El aumento en el diagnóstico de niños con TEA en las últimas décadas ha conllevado un incremento llamativo en el número de investigaciones con el objetivo de entender mejor su fisiopatología. Se han encontrado factores muy dispares que influyen en su aparición. Por ejemplo, se ha visto la implicación de factores genéticos, biológicos del neurodesarrollo, neuroinflamación, desregulación del balance de neurotransmisores, disfunción del sistema inmune y, cierta relación con factores ambientales tóxicos y estresantes. Aunque la implicación de estos factores no está bien establecida, variedad de estudios recientes sugieren la existencia de alteraciones en la microbiota intestinal como un posible factor causal añadido.

La microbiota intestinal presenta una comunicación bidireccional con el eje intestino cerebro mediante plexos neuroendocrinos, neuroinmunes, y mecanismos de señalización autonómicos. Se ha visto que cierto grado de disbiosis intestinal puede tener relación con la gravedad y las características del espectro, ya que implica el inicio de una inflamación sistémica y disfunción neurológica [3]. Una mejor comprensión del funcionamiento eje intestino microbiota parecen abrir el paso al descubrimiento de nuevas intervenciones terapéuticas en el futuro, no sólo en el espectro de autismo, sino también en otras enfermedades neuropsiquiátricas.

OBJETIVOS

Este trabajo consiste en una revisión narrativa con el fin de recolectar información, a partir de varios metaanálisis, revisiones sistemáticas y estudios de investigación, sobre el eje

intestino-cerebro-microbiota y su posible implicación en la patología del TEA. El objetivo es entender mejor en que consiste este eje y como puede tener impacto a nivel de la conducta.

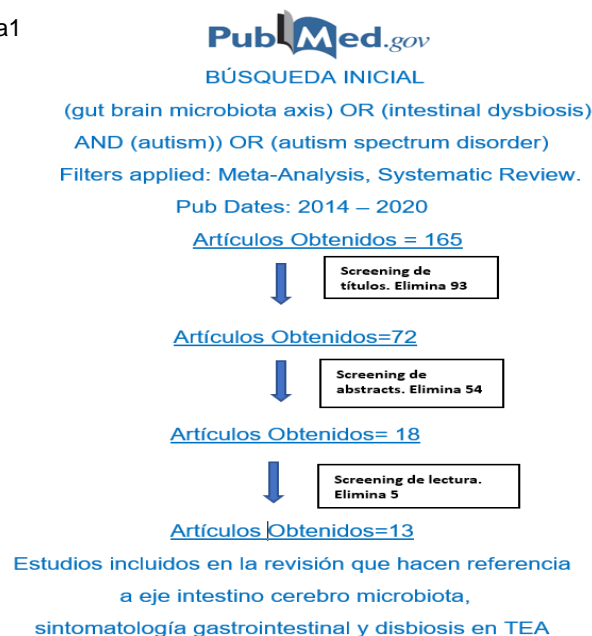
La revisión resume de forma básica la información encontrada en los últimos años sobre la sintomatología gastrointestinal en TEA, el funcionamiento del eje intestino cerebro microbiota y su influencia sobre la conducta, así como los factores de riesgo predisponentes del TEA y su vinculación con la microbiota.

MÉTODOS

La búsqueda de los artículos de esta revisión se realiza mediante el buscador “PubMed”. En la búsqueda se incluyen los términos: (axis gut brain microbiota) OR (intestinal dysbiosis) AND (autism) OR (autism spectrum disorder). Se aplican algunos filtros: artículos publicados en los últimos años (2014-2020); y según el tipo de publicación, se selecciona metaanálisis y revisión sistemática.

Tras esta búsqueda inicial se obtienen 165 publicaciones. Tras una lectura inicial de los títulos se excluyen 93, bien por estar enfocados en otras enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas, bien por centrarse en alteraciones epigenéticas. Tras revisión de los abstracts restantes se excluyen 54 artículos por estar centrados en aspectos muy parciales como por ejemplo atención a una única bacteria u hongo, diferencias en la microbiota en función del sexo o ensayos clínicos de tratamientos (cambios dietéticos, uso de probióticos y trasplante fecal) al no ser estos temas específicos el objeto de la revisión. Finalmente tras la lectura de 18 artículos se excluyen 5 de ellos, por hacer referencia a pacientes mayores de 18 años o bien por ser muy específicos en un tema en concreto (Fig.1).

Figura1



SINTOMATOLOGÍA GASTROINTESTINAL EN NIÑOS CON TEA

Como se ha comentado anteriormente, el TEA se considera una patología de causa multifactorial. Tras la observación de clínica gastrointestinal significativa y frecuente en los niños autistas, se propuso estudiar la microbiota intestinal y se consideró la posibilidad de que ésta formara parte de su fisiopatología, algo que hasta ahora no se había planteado. Dicha hipótesis ha dirigido el interés hacia la implicación del eje intestino-cerebro-microbiota y su papel fisiopatológico, no sólo en el TEA sino también en otras enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas [4].

En cuanto a la prevalencia de la sintomatología gastrointestinal en los niños con TEA, encontramos que, según el metaanálisis realizado por McElhanon et al., las principales manifestaciones GI son diarrea (80%), estreñimiento (60%) y preocupaciones generales del TGI (67%) en los estudios analizados. Esta última categoría hace referencia al porcentaje de niños que presentan más de un síntoma GI, preguntando a los padres o cuidadores si tenían preocupación acerca de una posible enfermedad GI en sus hijos o si estos experimentaban problemas GI crónicos o continuos. Otros síntomas GI menos frecuentes encontrados son: alergias alimentarias, cambios en la composición de las deposiciones, reflujo gastrointestinal, vómitos, y enfermedad inflamatoria intestinal.

Los resultados de este metaanálisis quedan resumidos en un forest plot donde en el caso de la diarrea, la OR es de 3,63 con un IC 95% (1,82-7,23); respecto al estreñimiento, la OR es de 3,86 con un IC 95% (2,23-6,71); y respecto a cólicos intestinales la OR es 2,45 con un IC95% (1,19-5,07). Los resultados son bastante llamativos y se concluye que, generalmente, la disfunción gastrointestinal es unas cuatro veces más frecuente en niños con TEA que en niños sin problemas del neurodesarrollo [5].

TABLE 4 ESs, 95% Confidence Limits, and Within-Group Tests for Heterogeneity for Studies Included in the Meta-analysis for GI Symptoms

GI Symptom	Number of Contributing Studies	Random Effects Model				
		SMD (SE)	Odds Ratio	95% Confidence Limits		P
				Lower	Upper	
General GI concerns	10	0.91 (0.23)	5.25	2.34	11.75	<.0001
Diarrhea	12	0.71 (0.19)	3.63	1.82	7.23	<.0001
Constipation	9	0.75 (0.16)	3.86	2.23	6.71	<.0001
Abdominal pain	8	0.49 (0.20)	2.45	1.19	5.07	.016

Figura 2[5]

La revisión de Radu Lefter et al., incluye 18 estudios realizados entre los años 2005-2017 con el objetivo de reunir aquellos que relacionan los hallazgos de problemas gastrointestinales con diferencias en la sintomatología del TEA y otras comorbilidades. La metodología de estos estudios es muy diferente, algunos son estudios prospectivos, otros retrospectivos y también se incluyen encuestas realizadas a los padres. Respecto al objeto de estudio, algunos se dirigen a resultados obtenidos de cultivos de heces, mientras que otros se centran en biopsias ileocecales endoscópicas y colonoscópicas. La mayoría de estos estudios incluyen un grupo control (hermanos de los niños TEA sanos) y la media de edad es muy variable, aunque la mayoría se sitúa entre los 10 y 18 años. El tamaño muestral se sitúa en aproximadamente de 50 a 500 casos con sus respectivos controles.

Analizando los estudios se pueden destacar los siguientes puntos:

- La sintomatología gastrointestinal (SGI) como diarrea, estreñimiento y dolor abdominal se observa una proporción significativa de niños TEA, en los cuales los cultivos de heces son positivos para Clostridium al contrario del grupo control formado por sus hermanos sin SGI
- El estreñimiento y diarrea guardan relación proporcional con la severidad de la sintomatología del espectro. Ante la presencia de SGI se observa más irritabilidad, ansiedad y aislamiento social que en los niños TEA sin SGI
- En los estudios ileocolonoscópicos de los pacientes con SGI se detecta inflamación o hiperplasia linfonodular
- La diarrea y los cambios en la frecuencia de las deposiciones son más prevalentes en niños con regresión conductual y pérdida de lenguaje. Es curioso destacar que, en estos casos, en las biopsias ileocecales se encontraron niveles significativamente altos de Clostridium
- Al comparar el grupo de pacientes con TEA sin SGI y TEA con SGI se detectó en muestras de heces que el último grupo presenta una disminución de la población de cepas de Bifidobacterium y Enterococcus
- El dolor abdominal y el estreñimiento están presentes en un gran porcentaje de niños con trastorno del sueño
- El estreñimiento, la diarrea, disfagia, reflujo gástrico, alergias y restricciones alimentarias se ven relacionadas con cuadros de irritabilidad, estereotipias, hiperactividad y aislamiento social
- Además, tanto el estreñimiento como el dolor abdominal bajo y el síndrome de intestino irritable (SII) se han visto relacionados con disfunción parasimpática, pérdida de habilidades previamente adquiridas y ansiedad

Otro aspecto importante que se encuentra es una relación significativa entre la sintomatología GI con la ansiedad e hipersensibilidad sensorial, ambas, dificultades frecuentes del espectro. Por otro lado, se cuestiona si las conductas repetitivas, estereotipadas y la hipersensibilidad a los estímulos sensoriales, pueden formar parte de la causa por la que evitan ciertos alimentos, texturas y sabores que, como resultado, deriva en una dieta restrictiva, baja en fibra y otros nutrientes alimentarios.

Además, cabe destacar que existe más prevalencia de estreñimiento crónico en niños con marcada limitación social, vocabulario y expresividad verbal limitada. Por último, es curioso mencionar que según encuestas obtenidas por los padres la regresión en el habla de sus hijos se ve mayoritariamente en aquellos con historia familiar de celiaquía o SII [6].

En resumen, los autores concluyen que el dolor abdominal, la diarrea y el estreñimiento están relacionados con conductas inapropiadas como el aislamiento social, las estereotipias, la hiperactividad y las alteraciones en el habla. Incluso se ve una alta prevalencia de alergias alimentarias, malabsorción y maldigestión en esta población.

MICROBIOTA INTESTINAL EN PACIENTES TEA VS CONTROLES

A continuación se revisan publicaciones en las que se estudia la microbiota intestinal ya que, como se ha descrito previamente, algunas de las alteraciones GI se ven relacionadas con menor o mayor colonización de algunas cepas de la flora normal del intestino humano, a lo que nos referimos como disbiosis intestinal.

Según el metaanálisis de Mingyu Xu et al., que estudia muestras fecales de niños sanos con desarrollo normal y niños diagnosticados de TEA, se afirma que hay una mayor abundancia de las cepas *Faecalibacterium* y *Lactobacillus* en niños con TEA en comparación con niños control y, al contrario, una menor abundancia de *Akermansia*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Parabacteroides*, *Enterococcus* y *E.coli*. Además, se detecta un aumento mínimo de *Ruminococcus* y *Clostridium*. El análisis microbiológico se realiza mediante pirosecuencia, FISH o cultivos de las muestras fecales, según cada estudio.[7]

El papel de estas bacterias en la función intestinal es muy compleja y todavía bastante desconocida por los especialistas. Aun así, se han propuesto varias hipótesis relacionadas con el eje intestino cerebro. Por ejemplo, se puede destacar la función de algunas especies como *Bacteroides*, que producen un medio antiinflamatorio, y *Bifidobacterium*, que se ha utilizado hasta ahora con éxito como probiótico para el alivio de varias enfermedades, al modificar la composición de la flora intestinal.[7]

Este metaanálisis afirma que tanto los estudios experimentales como los ensayos clínicos han demostrado que el papel de la microbiota es primordial en la fisiopatología humana. Se ha visto una clara relación entre la severidad del espectro y las alteraciones en la microbiota intestinal sugiriendo una relación principal del eje intestino cerebro con la fisiopatología del TEA. [7]

Por otro lado, en este metaanálisis se encuentra una diferencia respecto al resto, que consiste en la abundancia del Clostridium. El resto detectan un aumento significativo de Clostridium y proponen varias hipótesis de cómo la liberación de neurotoxinas por esta cepa puede contribuir a la sintomatología del TEA [7]. En una revisión de Srikantha et al., se plantea una segunda hipótesis de la posible patología implicada en el espectro, tras observar una mayor abundancia de Clostridium tetani en tractos intestinales con disbiosis [8][9]. Se explica la posibilidad de que la neurotoxina producida por la bacteria pueda atravesar la barrera epitelial debido a su mayor permeabilidad. Ésta viajaría a través del nervio vago al núcleo solitario e invadiría secundariamente todo el SNC. La toxina actuaría bloqueando la liberación de neurotransmisores, afectando principalmente a neuronas inhibitorias de GABA lo que conduce a alteraciones en la conducta [9].

Otro hallazgo interesante encontrado en esta revisión (respecto a estudios de muestras fecales) que nos puede ayudar a entender mejor la relación entre la microbiota y el trastorno es la disminución de Prevotella sp., en la flora intestinal de los pacientes a diferencia de los controles donde hay abundancia significativa. La Prevotella contribuye a la degradación de polisacáridos vegetales y a la síntesis de vitamina B1 [9][10]. Por lo tanto, su disminución puede dar lugar a deficiencia de vitamina B1 y, como es bien conocido, ésta puede causar diarrea, pérdida de peso, alteraciones en la conducta, irritabilidad, menor capacidad para concentrarse y falta de memoria, entre otras alteraciones.

Es interesante que, después de estudiar muestras obtenidas por biopsias de íleon y ciego, en niños sanos se observa un aumento concomitante de Bacteroidetes con los niveles de RNAm de SGLT1 (cotransportador sodio-glucosa clave en el tracto gastrointestinal), al contrario de los niveles de mRNA de isomaltasa en el ciego que se encuentran disminuidos. Lo contrario pasa con los Firmicutes, pues con su disminución se observa aumento de RNAm de la isomaltasa. Lo anterior demuestra que la microbiota puede alterar tanto la expresión de los transportadores de glucosa como los enzimas del huésped. Estas evidencias podrían tener gran interés terapéutico. [7]

Además de las bacterias, nuestra flora está compuesta por arqueobacterias y hongos. Se observa que la Cándida, hongo que no debería colonizar la flora intestinal de individuos

sanos, se encuentra presente en estos niños probablemente por la disbiosis presente que deja que colonice el intestino. [7]

La disminución de unas cepas puede provocar el aumento de otras, como se piensa que pasa con *Bifidobacterium* y *E.coli*. La falta de *Bifidobacterium* podría provocar un aumento de inflamación y de *E.coli*. Esto se ha visto relacionado con biomarcadores en cultivos de heces como aminoácidos libres y ácidos grasos de cadena corta (SCFA) [7].

De igual modo, se ha visto que la falta de *Akkermansia* en los niños con TEA podría ser causa de una barrera epitelial más fina. Estudios en animales sugieren que un aumento de los lipopolisacáridos puede provocar sintomatología ansiosa en ratones. Además, las bacterias que abundan en estos niños producen toxinas que podrían pasar la barrera epitelial y tener afectación sistémica. Es más, se ha visto que distintas dietas en ratones modifican la población bacteriana y dan lugar a alteraciones de la barrera intestinal y la sustancia blanca, lo que sugiere una contribución de la microbiota en el neurodesarrollo. [7]

Concluyendo, se puede hablar del papel de la flora intestinal y su relación con la integridad de la barrera epitelial, que a su vez podría afectar la función cerebral mediante conexión vagal o al permitir el paso de ciertas neurotoxinas, además de alterar la producción de ciertos neurotransmisores. Se ha estudiado que la disbiosis puede dar lugar a inflamación intestinal que provoca la rotura de la barrera epitelial dando lugar al “leaky gut”, refiriéndose a un aumento de la permeabilidad intestinal.

EJE INTESTINO CEREBRO MICROBIOTA

En este apartado vamos a explicar la comunicación bidireccional entre el intestino y el SNC en un organismo mamífero. El eje intestino-cerebro o también conocido como eje intestino cerebro microbiota consiste en una comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso entérico (SNE). En esta comunicación es fundamental el papel de la microbiota intestinal. [11]

Cuando hacemos referencia a la microbiota, entendemos el conjunto de bacterias, arqueobacterias y hongos que colonizan el intestino de los mamíferos existiendo en simbiosis con éste. Aunque el concepto eje intestino-cerebro es relativamente nuevo, se reconoce globalmente que la microbiota juega un papel esencial en la conducta del organismo. Los mamíferos siempre han existido en simbiosis con microorganismos por lo que siempre ha habido una comunicación bidireccional entre el SNC y el intestino [11].

En el intestino, la microbiota ésta en contacto con nuestras células del epitelio intestinal mediante las cuales tiene una comunicación directa, que sirve de intermediario para ejercer su efecto sobre las neuronas periféricas y el sistema inmune. La información que se transmite por las aferencias al cerebro ocurre mediante factores como metabolitos, citoquinas, moléculas de señalización microbiana, aferencias vagales y espinales. Por tanto, cambios agudos en el intestino, como puede ser una infección, dan alteraciones de la función cerebral, mientras que trastornos crónicos asocian alteraciones de la neuroplasticidad cerebral [4].

Sistema Nervioso Autónomo y el nervio vago

El sistema nervioso entérico (SNE) forma parte del sistema nervioso autónomo (SNA) aunque puede actuar independientemente por lo que, a veces, se le hace referencia como “el segundo cerebro”. Su comunicación con el sistema nervioso central (SNC) ocurre vía el sistema parasimpático (nervio vago) y simpático (ganglios paravertebrales). El SNA regula funciones como son la motilidad, secreción de ácidos, producción de bicarbonatos y mucosa, mantenimiento del flujo epitelial, permeabilidad intestinal y respuesta inmune de la mucosa [4].

En combinación con el eje hipotálamo pituitario adrenal (HPA), el SNA forma una red compleja que integra la comunicación entre el cerebro e intestino, estableciendo homeostasis fisiológica en el huésped. El SNA combina señales neuroendocrinas y endocrinas que pueden inducir cambios en el SNC. La información procesada que llega al SNC crea retroalimentación negativa o positiva a los órganos periféricos, como por ejemplo pasa con el estrés y el dolor abdominal. [11]

Además, las bacterias de nuestra microbiota intestinal se comunican entre sí vía metabolitos similares a las que utilizan nuestras células para interactuar con las sinapsis del SNA. Los precursores y metabolitos del triptófano, serotonina, GABA y catecolaminas son derivados de la microbiota. Por ejemplo, varios investigadores han conseguido demostrar que el 4-etilfenilsulfato (derivado de p-cresol) modulado microbianamente en el intestino, es suficiente para inducir conductas ansiosas en roedores. Existen evidencias de que las bacterias utilizan las aferencias vagales para alterar las conductas y emociones de su huésped. Tras la realización de estudios se muestran cambios en la expresión de cFos en las células vagales después de la administración de *Campylobacter Jejuni*. La activación de la neurona sensorial vagal a través de la bacteria (inoculado en el tracto intestinal de ratones) resultó causar una activación directa neuronal c-Fos en el ganglio sensorial vagal, núcleo de relevo sensorial primario para el vago, y núcleo del tracto solitario en el bulbo del tronco

encefálico. Estas evidencias demuestran que el SNA mediante la estimulación metabólica local de la flora intestinal envía señalización directa al SNC. [11]

El nervio vago es el que forma la comunicación más rápida y directa del intestino con nuestro cerebro. Este nervio está compuesto de un 80% de fibras aferentes y un 20% de fibras eferentes, ya que recibe un conjunto de información por parte de una variedad de órganos viscerales y emite un feedback o retroalimentación visceral. Debido a la gran variedad de neurotransmisores expresados en las aferencias vagales (se cree que son polimodales) su respuesta depende de señales mecánicas, químicas y hormonales. [11]

Además, cabe mencionar que el reflejo vago-vagal no sólo consiste en la función motora gástrica procesada en el tronco encefálico, sino que también controla la circulación de las citoquinas proinflamatorias. La estimulación de este reflejo está bien documentada en la enfermedad inflamatoria intestinal donde su activación provoca una modificación de la activación macrofagocitaria. [11]

En el pasado se registraron casos de pacientes vaguectomizados para tratamientos de úlceras pépticas que empezaron a manifestar cuadros neuropsiquiátricos. Se estudió que la vagotomía reduce la proliferación de nuevas células, neuronas inmaduras y activa la microglía en el giro dentado del hipocampo, todos estos signos se identifican en enfermedades psiquiátricas. Además, la neurtomesis subdiafragmática del nervio vago, resulta en provocar conductas ansiosas y miedosas en ratones. [11]

La microbiota se ve influenciada con la activación del nervio vago, como por ejemplo se ha visto que ocurre con la presencia del *Lactobacillus Rhamnosus*. Ratones de modelos genéticos para autismo muestran que los efectos de *L. Rhamnosus* dejan de existir en los vagotomizados. [11]

La serotonina y el Sistema Nervioso Entérico

Durante el desarrollo del SNC la 5-hidroxitriptamina (5HT) o serotonina, juega un papel fundamental en la migración, diferenciación y crecimiento axonal, mielinización y sinapsis neuronal. Alrededor de un 90% del almacenamiento de 5HT se encuentra en el epitelio intestinal (producido por las células enterocromafinas) y en las neuronas del SNE. La producción del 5HT está controlada por 2 isoformas de la triptófano hidroxilasa (TPH). La TPH2 regula tanto el SNC como el SNE mientras que la TPH1 regula la 5HT producida por las células enterocromafines. Estas células son las primeras que habitan en el SNE, de ellas depende la supervivencia y existencia de neuronas, incluidas las GABAérgicas, dopaminérgicas, péptidos relacionados genéticamente a calcitonina CGRP.[12]

El SERT es el transportador intracelular de la 5HT y su aumento o disminución provoca cambios en la concentración tanto a nivel del TGI como a nivel del SNC. En ratones en los que se realizó supresión de la expresión del gen SERT (SERTKO) se observó marcada neoplasia de las células EC y otros defectos del SNE incluida la motilidad intestinal. Ya que la 5HT juega un papel fundamental en el desarrollo de ambos intestino y cerebro, ésta podría tener un papel clave en la sintomatología presentada en el TEA. Es más, la 5HT se asoció con el TEA en los años 60 donde se detectó que un 30% de los TEA presentaba niveles altos en sangre. En la sangre, la 5HT proviene del intestino y se almacena en las plaquetas ya que éstas, aunque poseen SERT no tienen los enzimas requeridos para su síntesis. Esta hiperserotoninemia puede ser debida a una desregulación intestinal de la 5HT, de hecho, se ha visto relacionada con el estreñimiento. Por otro lado, es posible que se deba a alteraciones en el almacenamiento de las plaquetas o de la proporción de 5HT libre por el sistema hepático y pulmonar [12].

La microbiota puede afectar la disposición de triptófano en el huésped ya que algunas cepas poseen triptofanasa que metaboliza este aminoácido. Por ejemplo, *Bacteroides Fragilis* presenta esta capacidad enzimática y se ha asociado con una menor abundancia en la flora intestinal de niños TEA. Así que, el equilibrio entre la utilización de triptófano bacteriano y metabolismo, síntesis de triptófano, producción de serotonina y la respuesta bacteriana a aumentos exógenas de serotonina probablemente juegue un papel importante en la determinación gastrointestinal local y la disponibilidad de triptófano circulante del huésped, además del suministro dietético de este aminoácido esencial [13].

Inflamación intestinal y barrera hematoencefálica

En pacientes con TEA se ha demostrado la existencia de una alteración en la integridad de la barrera epitelial intestinal (BEI) y la barrera hematoencefálica (BHE) encontrándose en ambas un estado de inflamación y mayor permeabilidad. [3]

Como ya se ha mencionado, el sistema nervioso entérico (SNE) está en comunicación bidireccional con el sistema nervioso central (SNC) y tienen como modulador principal la microbiota, cuya alteración puede llevar a la disrupción del desarrollo neurológico. Para que ocurra la comunicación de los dos sistemas por las moléculas intermediadoras, es necesario que éstas puedan atravesar dos barreras evolutivas fundamentales que son la barrera epitelial intestinal y barrera hematoencefálica. Nuestro organismo mantiene la homeostasis intestinal y cerebral mediante estas dos barreras principales. [3]

La BHE tiene como función principal evitar la entrada de patógenos en el cerebro y regular la entrada de sustancias manteniendo su homeostasis. La integridad de la barrera se mantiene gracias a proteínas de unión estrecha que cubren los espacios entre las células

epiteliales, fundamentalmente claudinas 5-11-12-25 y zonulina-1, que son las mismas que mantienen la integridad de la BEI. [3]

La disbiosis intestinal lleva a inflamación, y ésta lleva a desregulación de la función neurobiológica e inmunológica. Si consideramos que la comunicación mediante neuro-inmuno-moduladores es bidireccional, los mediadores proinflamatorios incrementan la permeabilidad BEI y como consecuencia viajan al SNC alterando también la permeabilidad de la BHE [3][14]. Por lo general, los componentes microbianos interactúan directamente con receptores toll-like, células presentadoras de antígenos, linfocitos T y B. Estos conocimientos se han reforzado con la estimulación inmune maternal en estudios con ratones (modelos autistas) y con la provocación de inflamación inducida por células Th17 en el intestino, que aumenta la inflamación sistémica e interrumpe la integridad de la BHE con la consecuente inflamación del SNC.[3]

Dicho de otro modo, una alteración de la homeostasis del organismo, es decir, ante una enfermedad, la BHE aumenta la translocación de mediadores inflamatorios, células inmunes y activa a la microglía que lleva a un aumento de su permeabilidad, es decir, neuroinflamación y muerte celular [3].

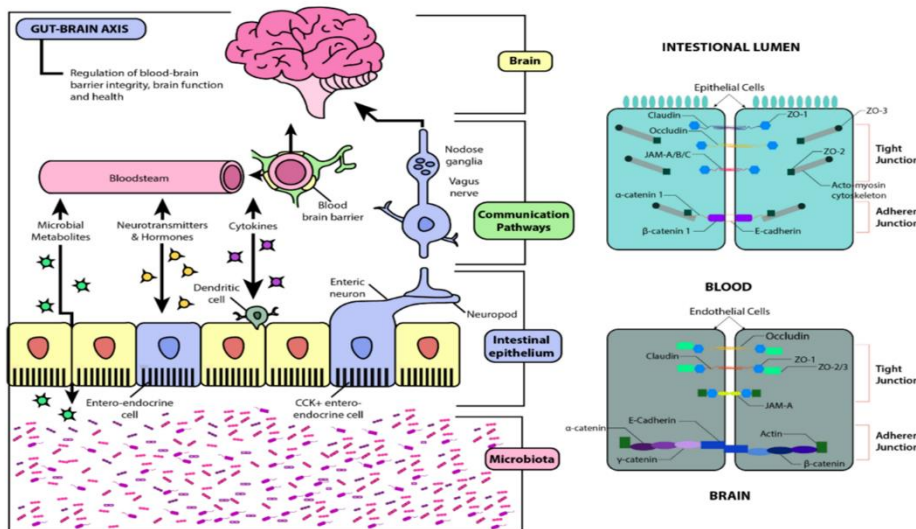


Figura 3[3]; El diagrama muestra el eje intestino cerebro. (A) La microbiota forma parte de la comunicación bidireccional mediante vías metabólicas microbianas, inmunes, neuronales y hormonales. La señalización ocurre a través del sistema nervioso entérico y vago. La disbiosis intestinal puede dar aumento de la permeabilidad de la barrera y afectar el desarrollo, maduración y función neuronal. (B) Estructuras similares entre la barrera epitelial y barrera hematoencefálica. [3]

FACTORES DE RIESGO EN TEA Y SU RELACIÓN CON LA MICROBIOTA INTESTINAL

La eubiosis de la flora intestinal es importante para nuestra salud y sufre cambios según nos desarrollamos para permanecer estable y diversa en la vida adulta.

En nuestro intestino residen principalmente bacterias, archaea, virus y hongos. En eubiosis de un intestino adulto predominan las Firmicutes y Bacteroides, seguidos por las Actinobacteria y Proteobacteria. Estos microorganismos tienen como papel fundamental la formación de la pared intestinal y desarrollo de sistema inmune y endocrino. Además, protegen contra la colonización de patógenos, detoxifican y degradan xenobióticos y producen ácidos grasos volátiles (AGV), vitaminas y síntesis de aminoácidos a partir de urea y amonio. La producción de AGV ocurre tras la fermentación de carbohidratos no digeribles por la microbiota y presentan un rol importante en la proliferación y diferenciación de las células intestinales, absorción de agua e iones, secreción de hormonas, producción de citocinas y regulación de los leucocitos. Se han asociado con efectos antiinflamatorios y mantenimiento de la barrera de la mucosa intestinal [11].

Por ejemplo, en los niños es normal que presenten una mayor abundancia de Bifidobacterias y Lactobacilli que ayudan en el desarrollo del sistema inmune (recordamos que en un adulto un 85% de las células inmunocompetentes se encuentran en el tubo digestivo)[10].

Infecciones

Las infecciones y la presencia de fiebre durante la vida uterina tienen una fuerte asociación con el desarrollo del TEA. Se ha encontrado relación con un sistema inmune innato alterado y aumento de perfiles transcripcionales proinflamatorios en TEA con presencia de comorbilidad GI. Esta asociación está basada en estudios de ratones madre, estimulando su respuesta inmune con ácido policitídílico, que simula infección viral en el ser humano. En sus crías se observaron problemas en la conducta, neurodesarrollo del SNC, aumento de permeabilidad intestinal y microbiota que correspondería a la observada en niños con TEA. También se objetivó disbiosis en las muestras fecales de sus crías, principalmente en las especies Clostridium y Bacteroides. Curiosamente tratando la disbiosis con Bacteroides fragilis se consiguió corregir la permeabilidad GI y conductas simuladoras de TEA además de aumento de indolpiruvato serico (metabolito de triptofano) corregido de la misma manera [12].

Parto y lactancia

En estudios de casos y controles se ha detectado mayor frecuencia de TEA en niños nacidos por cesárea que por parto natural, y mayor en los pretérminos que en los que nacen a término. Estos factores pueden influenciar en el desarrollo de la flora intestinal.

Inicialmente, nuestra microbiota se determina por la flora vaginal y fecal de la madre, tras la salida del feto vía vaginal durante el parto. Por otro lado, los niños nacidos mediante cesárea presentan una microbiota más parecida a la de la piel de sus madres. Por ejemplo, incluye Staphylococcus, Corynebacterium y Porphyromonas con un bajo recuento de la

especie *Bifidobacterium* [10][11]. Además, estos niños suelen tener mayor riesgo de infecciones neonatales de SARM y *C.difficile* [11].

Por otro lado, los niños nacidos pretérmino presentan una microbiota deficiente en *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, al contrario de los nacidos a término. Los niños nacidos pretérmino se suelen alimentar con fórmulas lácteas y antibióticos que tienen un impacto negativo en la flora intestinal, con mayor abundancia de *Enterococci* y *Enterobacteria*.

Como se mencionó previamente, la microbiota contribuye a la producción de hormonas neuroendocrinas que pasan a la sangre y presentan interacción vagal. Esto ha hecho que diferentes autores consideren la existencia de un feedback positivo que crean estas hormonas y que provoca alteraciones de comportamiento además de preferencias alimentarias, lo que quizá explique la selectividad alimentaria de los niños con TEA [10].

Factores dietéticos

La deficiencia de hierro ha sido implicada en los efectos cognitivos adversos del TEA dado que con frecuencia se encuentra deficiente. El hierro presenta un factor fundamental en el desarrollo motor, conductual y cognitivo. También se ha visto que la ingesta de ácido fólico, vitamina D y dietas libres en gluten y caseína son beneficiosas en cuando a las habilidades sociales, comunicativas, cognitivas y motoras en niños con TEA. Sin embargo, los estudios no son concluyentes [3]. Aunque no esté realmente comprobada y sea necesaria más investigación sobre los factores dietéticos, en el artículo de F.Cryan, se encuentra información relevante del eje intestino cerebro microbiota y la dieta. Concretamente, se habla de cómo los carbohidratos digeribles como almidón y azúcares aumentan las *Bifidobacterias* y disminuyen los *Bacteroides*. En ratones en los que se introdujo una dieta rica en fructosa se observó aumento de *Coprococcus*, *Ruminococcus* y de la familia *Clostridiaceae*, así como las especies *Clostridium*, que se han visto asociadas al síndrome del intestino irritable, trastornos metabólicos y condiciones psiquiátricas [11].

Estrés

El desarrollo apropiado del eje HPA es esencial para un buen funcionamiento del eje intestino cerebro. El estrés en edades tempranas ha demostrado alteración de la composición bacteriana gastrointestinal en ratones adultos. Ratones libres de gérmenes expuestos ante estímulos de estrés muestran un aumento de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y corticosterona en comparación con ratones colonizados. Sin embargo cuando a estos ratones se les colonizó con *B. Infantis* la repuesta hormonal ante los estímulos se redujo significativamente [13].

Antibióticos

Por último, padres de niños con autismo han informado de episodios de otitis de repetición tratados con antibióticos de amplio espectro antes de que ellos manifestaran autismo regresivo. Esto parece ser frecuente en los niños autistas ya que muchos autores detectan malformaciones frecuentes en la zona que pueden llevar a tratamiento de la otitis con sus llevadas consecuencias. Además, el frecuente uso de antibióticos puede llevar a que los patógenos desarrollen resistencias contra ellos. El abuso de antibióticos en los últimos años se está considerando un factor que haya podido contribuir al aumento de incidencia del TEA [10]. Algunas bacterias productoras de ácido láctico como *Bifidobacterium* y *Lactobaccillus* han demostrado un cambio de la homeostasis inmunológica hacia Th1. La administración de antibióticos de amplio espectro en la edad pediátrica ha demostrado reducir y retrasar la colonización de estas bacterias. Esto da lugar a una población linfocitaria predominantemente Th2, que además se ha visto relacionada con incremento de predisposición a alergias y enfermedad inflamatoria intestinal [13]. También se ha demostrado que su administración en los primeros meses de vida provoca un deterioro de memoria en el reconocimiento de objetos a corto plazo y posteriormente alteración en la expresión de factor neurotrófico del cerebro en el hipocampo. En animales en laboratorio se ha visto que la administración de antibióticos provoca cambios en conductas como menor habilidad social y mayor ansiedad [11][3].

Además, estos antibióticos pueden pasar a nuestro organismo mediante la comida ya que sus concentraciones se encuentran aumentadas en nuestro ambiente natural, ríos, lagos y suelo de agricultura debido a nuestro propio consumo [11].

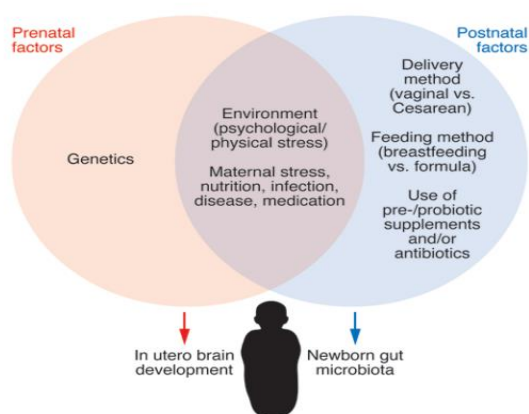


Figura 4[4]; Algunos de los factores que puedan alterar la microbiota intestinal materna y tener impacto en el desarrollo cerebral intrauterino, son metabolitos microbiales, sustancias químicas de fármacos, e inflamaciones. También, la microbiota del recién nacido se ve influenciada en gran parte por la flora vaginal materna (parto natural) o por la flora de la dermis (cesárea), además de factores nutricionales (lactancia materna vs artificial). [4]

DISCUSIÓN

Tras revisar los artículos publicados los últimos años en relación a la evidencia disponible de la relación entre el TEA y el eje intestino cerebro microbiota se concluye que existe una mayor prevalencia de disbiosis intestinal en niños con autismo que en niños con desarrollo normal y además la sintomatología intestinal que produce parece guardar relación con la gravedad del espectro. La fisiopatología de esta condición está en el eje intestino cerebro microbiota. El eje presenta cuatro vías fundamentales de comunicación bidireccional que consisten en las vías hormonal, inmunitaria, neuronal, y metabólica. Los microorganismos intervienen en la síntesis de neurotransmisores que viajan a través de la pared intestinal al sistema nervioso central. Además, existe una activación del sistema inmune a partir de los metabolitos microbianos que produce que puedan causar inflamación y mayor permeabilidad tanto intestinal como de la barrera hematoencefálica.

CONCLUSIONES

Se concluye que los niños con autismo presentan una disbiosis intestinal que puede ser debida a una alteración del funcionamiento eje intestino cerebro microbiota y como consecuencia deficiencias en el neurodesarrollo. Esta disbiosis podría constituir un factor predisponente (y por tanto objetivo terapéutico) de manifestaciones neuropsiquiátricas como el TEA. Es necesaria más investigación clínica para confirmar esta teoría.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

*gen c-Fos: marcador indirecto de activación neuronal reciente

*indol: derivado de triptófano, un aminoácido precursor de la serotonina

BIBLIOGRAFÍA

1. The Diagnosis of Autism: From Kanner to DSM-III to DSM-5 and Beyond | SpringerLink [Internet]. [cited 2021 May 9]; Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10803-021-04904-1>
2. Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, Giarelli E, Grether JK, Levy SE, et al. The Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu. Rev. Public Health* 2007;28:235–58.
3. Eshraghi RS, Davies C, Iyengar R, Perez L, Mittal R, Eshraghi AA. Gut-Induced Inflammation during Development May Compromise the Blood-Brain Barrier and Predispose to Autism Spectrum Disorder. *J. Clin. Med.* 2021;10:27.
4. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J. Clin. Invest.* 2015;125:926–38.
5. McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2014;133:872–83.

6. A Descriptive Review on the Prevalence of Gastrointestinal Disturbances and Their Multiple Associations in Autism Spectrum Disorder [Internet]. [cited 2021 May 9]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7023358/>
7. Xu M, Xu X, Li J, Li F. Association Between Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Psychiatry* [Internet] 2019 [cited 2021 May 9];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2019.00473/full>
8. Li Q, Zhou J-M. The microbiota–gut–brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neuroscience* 2016;324:131–9.
9. Srikantha P, Mohajeri MH. The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. *Int. J. Mol. Sci.* [Internet] 2019 [cited 2021 May 9];20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6539237/>
10. Mezzelani A, Landini M, Facchiano F, Raggi ME, Villa L, Molteni M, et al. Environment, dysbiosis, immunity and sex-specific susceptibility: A translational hypothesis for regressive autism pathogenesis. *Nutr. Neurosci.* 2015;18:145–61.
11. The Microbiota-Gut-Brain Axis | *Physiological Reviews* [Internet]. [cited 2021 May 9]; Available from: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00018.2018?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org
12. Israelyan N, Margolis KG. Serotonin as a link between the gut-brain-microbiome axis in autism spectrum disorders. *Pharmacol. Res.* 2018;132:1–6.
13. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav. Brain Res.* 2015;277:32–48.
14. Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol. Rev.* 2019;99:21–78.