

DISBIOSIS EN NIÑOS CON TRASTORNO AUTISTA ANTES Y DESPUÉS DE UN TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y NUTRICIONAL

Xiomara Moreno (1), Andrea Olivares (2), Roger Sánchez (2), Giancarlo Santamaría (2),
Fátima Garcés (3), Ana Márquez (4), Karolina López (5), Leopoldo Sánchez (6)

Recibido: 13-06-2018
Aceptado: 19-12-2018

RESUMEN

Introducción: La disbiosis está relacionada con alteraciones gastrointestinales y de conductas del neurodesarrollo en niños con Trastornos del Espectro Autista (TEA). **Objetivo:** evaluar el efecto de un tratamiento biológico y nutricional sobre la disbiosis y las alteraciones gastrointestinales y conductuales en niños con TEA. **Métodos:** Se estudiaron 67 niños: Grupo A: 35 niños sin TEA. Grupo B: 32 niños con TEA antes y después del tratamiento (agosto 2016-julio 2017). Se recopilaron datos epidemiológicos, clínicos (síntomas gastrointestinales, conductas del neurodesarrollo) y microbiológicos (análisis de heces). La disbiosis se clasificó como: ausente, Grado I, Grado II y Grado III. **Resultados:** Grupo A: sin disbiosis 23, con disbiosis 12; Grupo B antes del tratamiento: sin disbiosis 7, con disbiosis 25; Grupo B después del tratamiento: sin disbiosis 3, con disbiosis 29. Los microorganismos causantes de disbiosis fueron: antes del tratamiento *Klebsiella pneumoniae*; después del tratamiento *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia fergusonii*, *Streptococcus spp.* y *Enterococcus faecium*. El dolor abdominal y la diarrea mejoraron después del tratamiento ($p < 0.001$) y los berrinches se redujeron en intensidad al disminuir la disbiosis después del tratamiento ($p < 0.018$). Con la suspensión del gluten y de la caseína, la suplementación con omega 3 y zinc se obtuvo una mejoría significativa de los berrinches ($p < 0.001$, 0.001, 0.044 y 0.039 respectivamente). **Conclusiones:** una dieta libre de gluten y caseína aunada a suplementos biológicos pudiera mejorar la disbiosis y, por consiguiente, favorecería la disminución de los síntomas gastrointestinales y los berrinches en niños con TEA.

Palabras clave: autismo, disbiosis, síntomas gastrointestinales, conductas del neurodesarrollo, dieta libre de gluten y caseína, suplementos.

Dysbiosis in children with autistic disorder before and after a biological and nutritional treatment

SUMMARY

Introduction: dysbiosis is related to gastrointestinal symptoms and alterations of neurodevelopmental behaviors in children with autism spectrum disorders (ASD). **Objective:** to evaluate the dysbiosis before and after a biological and nutritional treatment in children with ASD. **Methods:** this was an applied, experimental and prospective study of dysbiosis in 67 children: Group A: 35 children without ASD. Group B: 32 children with ASD before and after treatment from August 2016 to July 2017. Epidemiological, clinical (gastrointestinal symptoms, neurodevelopmental behaviors) and microbiological (stool analysis) data were collected. Dysbiosis was classified as: absent, Grade I, Grade II and Grade III. **Results:** Group A: without dysbiosis 23, with dysbiosis 12; Group B before treatment: without dysbiosis 7, with dysbiosis 25; Group B after treatment: without dysbiosis 3, with dysbiosis 29. Main microorganism causing dysbiosis were: before treatment *Klebsiella pneumoniae* and after treatment, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia fergusonii*, *Streptococcus spp.* and *Enterococcus faecium*. Abdominal pain and diarrhea were the gastrointestinal symptoms that improved after treatment ($p < 0.001$). Tantrums was the behavioral alteration that improved in association with decreasing dysbiosis ($p < 0.018$) after treatment. Withholding gluten and casein from the diet, and a supplementation with omega 3 and zinc had a significant beneficial on tantrums ($p < 0.001$, 0.001, 0.044 and 0.039 respectively). **Conclusions:** a diet free of gluten and casein together with biological supplements was associated with improvement in dysbiosis and therefore it could also favour a decrease in gastrointestinal symptoms and alterations of tantrums in children with ASD.

Key words: autism, dysbiosis, gastrointestinal symptoms, neurodevelopmental behaviors, gluten and casein free diet, supplements.

1. Licenciada en Bioanálisis. MSc. En Micología Médica. Microbiólogo del Departamento de Microbiología Instituto Médico la Floresta.
2. Licenciada en Bioanálisis. Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas. Facultad de Medicina, Escuela de Bioanálisis, Universidad Central de Venezuela
3. Licenciada en Bioanálisis. Dra. en Ciencias Mención Bioquímica. Profesor Agregado Cátedra de Bioquímica A Escuela de Bioanálisis. Coordinador Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas. Facultad de Medicina, Escuela de Bioanálisis, Universidad Central de Venezuela.
4. Médico Psiquiatra. Coordinadora Unidad de Autismo Maternidad Concepción Palacios
5. Médico Pediatra. Especialista en Gastroenterología pediátrica. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital General Dr. Miguel Pérez Carreño, IVSS. Caracas-Venezuela.
6. Licenciado en Biología. Escuela de Salud Pública Luiz Razzetti, Universidad Central de Venezuela

Autor corresponsal: MSc. Xiomara Moreno Calderón.
Teléfonos: 0212-2846897; 0426-1213570
Correo electrónico: x.morenoc@hotmail.com; xmorenoc1356@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El trastorno del espectro autista (TEA) ha sido uno de los más estudiados en cuanto a las alteraciones del comportamiento y de la microbiota intestinal (MI). En relación a esto se han postulados diversos tratamientos con objetivo de minimizar dichos trastornos de conducta para ayudar a mejorar la interacción del niño con su entorno social (1-3). Estos pacientes tienden a manifestar ciertas características como irritabilidad, trastornos del sueño, retraso del lenguaje, poca o ausente interacción social, entre otros. Adicionalmente presentan cuadros gastrointestinales relacionados con la alteración de la MI, la cual tiene múltiples causas. Una de estas causas es la disbiosis generada por el predominio de la microbiota transitoria y patógena sobre la microbiota benéfica. Adicionalmente, los pacientes con TEA presentan una condición clínica denomi-

nada intestino permeable la cual consiste en una alteración de la membrana basal intestinal que afecta su función como barrera protectora (4). Las toxinas producidas por la microbiota transitoria y patógena al pasar al torrente sanguíneo llegan fácilmente al sistema nervioso. Adicionalmente, las alteraciones enzimáticas que impiden el desdoblamiento eficiente de las proteínas del trigo y la leche ocasionan alergias e intolerancias que se manifiestan con conductas similares a las producidas por drogas opiáceas que producen las alteraciones del comportamiento ya descritas (3-4).

No existe un tratamiento específico para estos trastornos, aunque diversos estudios han demostrado que pueden mejorar con una dieta de eliminación de gluten, caseína, preservantes y colorantes, así como con tratamientos biológicos, que consisten en la ingesta de vitaminas, suplementos y probióticos (5-7). En esta investigación se estudió la implementación de un tratamiento biológico y nutricional en un grupo de niños con TEA y disbiosis con la finalidad de recuperar el desequilibrio de la MI presente, y observar los cambios en la sintomatología gastrointestinal y las alteraciones de conducta del neurodesarrollo.

MÉTODOS

La presente investigación fue de tipo aplicada, transversal, prospectiva, experimental y descriptiva, realizada entre agosto 2016 y julio 2017 en la unidad de Autismo Negra Matea de la Maternidad Concepción Palacios, Caracas-Venezuela. El grupo estudio incluyó 32 niños con TEA, los cuales habían sido diagnosticados previamente con diferentes grados de disbiosis como alteración transitoria de la MI (fase I). Después del diagnóstico de disbiosis, les fue indicada una dieta libre de gluten y caseína, y tratamiento biológico con: omega 3 (500 mg/día), magnesio (250 mg/día), zinc (iniciar con 25 mg/día), vitamina B6 (iniciar con 100 mg/día), ácido fólico (iniciar con 50 mcg/día), probióticos (Enterogermina: 2 billones UFC/día), y antibióticos, específicamente si habían tenido infección por enteropatógenos en el estudio inicial de disbiosis, durante un año (fase II). Todos los niños evaluados en el presente estudio fueron remitidos a terapia de lenguaje, ocupacional y conductual. El grupo control incluyó 35 niños normotípicos provenientes del Colegio Patria de Bolívar, Los Chaguaramos, Caracas-Venezuela. En el grupo control se estudió la MI y se evaluó la presencia de disbiosis como posible causa de alteraciones gastrointestinales y neuroconductuales. Este estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Maternidad Concepción Palacios y se obtuvo el consentimiento informado de los padres y representantes de todos los niños estudiados.

Se elaboró un cuestionario para obtener datos epidemiológicos, síntomas gastrointestinales (diarrea, estreñimiento y dolor abdominal) y alteraciones de conductas del neurodesarrollo (aleteo, autoagresión, berrinches, insomnio y disminución de la capacidad verbal) provenientes de la historia clínica, referencias de los padres, del médico psiquiatra tratante

del protocolo y de la observación directa de los investigadores antes y después del tratamiento.

Las muestras de las deposiciones fueron tomadas por los padres de acuerdo a un instructivo suministrado para la recolección, preservación y traslado. Para el procesamiento de las muestras en el laboratorio de microbiología y la interpretación del grado de disbiosis se utilizó la metodología estandarizada por Moreno y col., la cual clasifica la disbiosis en Grado I, Grado II, Grado III y Ausente (4). Esta investigación se basó en la identificación y evaluación de la MI transitoria aeróbica como causante de disbiosis

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 17 para Windows. Las variables fueron descritas en porcentajes. Para comparar los datos cualitativos y cuantitativos se utilizó la comprobación estadística en base a Z, t de Student para datos dependientes, intervalo de confianza de 95% y prueba exacta de Fisher de dos colas. El nivel de significancia estadística se evaluó en base a $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se estudió una población de 67 pacientes, 32 niños representaron la población con TEA, con edades entre 4 y 14 años y una edad promedio de 8,3 años, de los cuales 21 (65,6%) fueron de sexo masculino y 11 (34,4%) de sexo femenino. La población control estuvo conformada por 35 niños con edades entre 2 y 11 años, con una edad promedio de 7,1 años, de los cuales 17 (49%) fueron de sexo masculino y 18 (51%) de sexo femenino.

Grado de disbiosis: En el grupo de los niños con TEA los grados de disbiosis fueron los siguientes: En la fase I (antes del tratamiento): 2 (6,2 %) disbiosis grado I, 7 (21,9 %) disbiosis grado II, 16 (50 %) disbiosis grado III y 7 (21,9 %) no presentaron disbiosis. En la fase II (después del tratamiento): 3 (9,4 %) disbiosis grado I, 6 (18,7 %) disbiosis grado II, 20 (62,5 %) disbiosis grado III y 3 (9,4 %) no presentaron disbiosis. A pesar de que las terapias de lenguaje, ocupacional y conductual fueron indicadas en los niños con TEA en la fase I, no fue posible su evaluación en esta investigación, debido a que resultó difícil la incorporación a las mismas en los primeros 5 meses por estar los pacientes dispersos e irritables, lo cual dificultaba el manejo por parte de los terapeutas.

En el grupo control los grados de disbiosis fueron los siguientes: 3 (8,6%) disbiosis grado I, 1 (2,8%) disbiosis grado II, 8 (22,9 %) disbiosis grado III y 23 (65,7%) sin disbiosis.

Composición de la MI benéfica: En los niños con TEA se encontró que la *E. coli* no presentó variación entre las dos fases y tampoco frente al grupo control, mientras que el crecimiento de *E. faecalis* en el grupo con TEA fase II disminuyó con respecto a la fase I ($p < 0.001$), así como también frente al grupo control ($p < 0.001$).

Composición de la MI transitoria: *Klebsiella pneumoniae* fue la principal especie causante de disbiosis en el grupo con TEA antes y después del tratamiento. En la fase II surgieron

Tabla 1. Microorganismos benéficos y transitorios que componen la microbiota aeróbica intestinal antes del tratamiento (Fase I)

Microorganismos aeróbicos benéficos	Interpretación	Grupo control	Pacientes TEA	p
<i>Escherichia coli</i>	Normal	32(91,4%)	28(87,4%)	0.7013
	Disminuido	2(5,7%)	2(6,3%)	0.4641
	Ausente	1(2,9%)	2(6,3%)	0.2514
<i>Enterococcus faecalis</i>	Normal	29(82,9%)	23(71,9%)	0.3813
	Disminuido	6(17,1%)	8(25,0%)	0.2148
	Ausente	0(0,0%)	1(3,1%)	0.1469
Microorganismos aeróbicos transitorios	Interpretación	Grupo control	Pacientes TEA	p
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ausente	33(94,3%)	23(71,9%)	0.0068
	Normal	0(0,0%)	1(3,1%)	0.1469
	Aumentado	2(5,7%)	8(25,0%)	0.0393

Tabla 2. Microorganismos benéficos y transitorios que componen la microbiota aeróbica intestinal después del tratamiento (Fase II)

Microorganismos aeróbicos benéficos	Interpretación	Grupo control	Pacientes TEA	p
<i>Escherichia coli</i>	Normal	32 (91,4%)	30 (93,8%)	0.3594
	Disminuido	2 (5,7%)	0	0.8534
	Ausente	1 (2,9%)	2 (6,2%)	0.2514
<i>Enterococcus faecalis</i>	Normal	29 (82,9%)	11 (34,4%)	<0.0001
	Disminuido	6 (17,1%)	2 (6,2%)	0.8534
	Ausente	0 (0,0%)	19 (59,4%)	<0.0001
Microorganismos aeróbicos transitorios	Interpretación	Grupo control	Pacientes TEA	p
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ausente	33 (94,3%)	21 (65,6%)	0.0154
	Normal	0 (0,0%)	0 (0,0%)	<0.0001
	Aumentado	2 (5,7%)	11 (34,4%)	0.0044
<i>Escherichia fergusonii</i>	Ausente	35 (100%)	27 (84,4%)	0.0075
	Normal	0 (0,0%)	0 (0,0%)	<0.0001
	Aumentado	0 (0,0%)	5 (15,6%)	0.0208
<i>Streptococcus spp.</i>	Ausente	32 (91,4%)	20 (62,5%)	0.0226
	Normal	1 (2,9%)	2 (6,3%)	0.2514
	Aumentado	2 (5,7%)	10 (31,2%)	0.0095
<i>Enterococcus faecium</i>	Ausente	35 (100%)	24 (75%)	0.0082
	Normal	0 (0,0%)	0 (0,0%)	<0.0001
	Aumentado	0 (0,0%)	8 (25,0%)	0.0016

otros microorganismos causantes de disbiosis como *E. fergusonii*, *Streptococcus spp.*, y *E. faecium*.

En la fase II no se identificaron gémenes enteropatógenos a diferencia de la fase I en la cual se aisló *Campylobacter coli* en dos pacientes. Detalles de la MI benéfica y transitoria encontrada antes y después del tratamiento en ambos grupos se describen en las Tablas 1 y 2.

Síntomas gastrointestinales y neuroconductuales. El dolor abdominal, la diarrea y el estreñimiento fueron los síntomas gastrointestinales evaluados en esta investigación. El comportamiento de estas variables en la fase I, fase II y respecto

al grupo control se observan con detalle en la Tabla 3, secciones A y B.

Al correlacionar la disbiosis con los síntomas gastrointestinales y las alteraciones de las conductas del neurodesarrollo en los niños con TEA se observó lo siguiente: antes del tratamiento no se demostró correlación de la disbiosis como enfermedad intestinal predictora de las alteraciones de las conductas del neurodesarrollo en los niños con TEA. Después del tratamiento, la única conducta del neurodesarrollo que mostró una correlación significativa con la presencia de disbiosis fueron los berrinches ($p < 0.05$). Los valores de sensibilidad

para esta correlación en la fase I tuvieron una media del 77,57 % y en la fase II aumentaron al 97,8%. Los valores predictivos negativos en la fase I estuvieron cerca de un 45,71% respecto a los obtenidos en la fase II con un aproximado global del 80%, exceptuando la capacidad verbal. Se calculó el intervalo de confianza (IC) antes y después del tratamiento biológico y nutricional para la disbiosis y su relación con las conductas del neurodesarrollo, obteniendo un riesgo relativo (RR) de 8 (IC 95%: 6-10) antes del tratamiento y un RR de 8 (IC 95%: 5-11) después del tratamiento.

Para estudiar la asociación entre el cumplimiento y no cumplimiento del protocolo biológico y nutricional se utilizó Z y prueba exacta de Fisher de 2 x 2; observándose que: de 32 pacientes con TEA, 15 pacientes no consumieron gluten y caseína, 5 tomaron zinc, 11 tomaron Omega 3, 12 tomaron magnesio, 10 tomaron vitamina B6, 11 tomaron ácido fólico, 12 tomaron probióticos y 3 tomaron antibióticos. Después de la aplicación del tratamiento biológico y nutricional en los niños con TEA, se encontró una mejoría significativa de los berrinches con la dieta libre de gluten y caseína y el suministro de suplementos biológicos como Omega 3 y Zinc ($p < 0,01$). El comportamiento de las conductas del neurodesarrollo con el tratamiento nutricional y biológico se observa en la Tabla 4.

Tras finalizar los 12 meses de tratamiento, de los 32 pacientes con TEA evaluados, 9 (28,1%) obtuvieron mejoría notable de la disbiosis, 13 (40,7%) desmejoraron, 1 (3,1%) no

presentó disbiosis en ninguna de las dos fases y 9 (28,1 %) mantuvieron la misma condición de disbiosis.

DISCUSIÓN

La influencia que ejerce la MI en el funcionamiento intestinal y como causante de inflamación e irritación de su epitelio ha sido demostrada en diferentes estudios (8-10). La alteración de la microbiota transitoria tiene varias causas, una de las cuales está vinculada con la alimentación, la edad y la genética del individuo; por ello, se continúan investigando las modificaciones que puede producir la variación de la dieta sobre la MI (9,11).

De los microorganismos que componen la MI, el 90% pertenece a la Phyla Firmicutes y Bacteroidetes y el 10% está compuesto por las Phyla: Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria, Spirochaetae y Verrucomicrobia (12). La presente investigación se basó en la identificación de la MI aeróbica benéfica y transitoria, en las cuales los aislados transitorios más comunes causantes de disbiosis fueron *Klebsiella pneumoniae* en la fase I y *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia fergusonii* en la fase II, todas pertenecientes a la Phyla Proteobacteria. La *Klebsiella pneumoniae* es considerada causante de colitis debido a que su sobrecrecimiento produce enterotoxinas, productos metabólicos y enzimas que causan lesiones en el epitelio intestinal (4, 13, 14). Con respecto a *Escherichia fergusonii* como MI transitoria, no se han encontrado soportes bibliográficos que describan su patogenia con respecto a su sobrecrecimiento a nivel intestinal.

La Phyla Firmicutes incluye más de 250 géneros. *E. faecalis* como microbiota benéfica forma parte de esta Phyla. En el presente estudio se observó una disminución de su crecimiento en la fase II respecto a la fase I, lo cual pudiera deberse a que el consumo de nutrientes promueve cambios en la ecología y funcionalidad de la MI, mientras que patrones alimenticios a repetición inducen a la intrusión de microorganismos patobiontes importantes, asociados a disbiosis que pu-

de la Phyla Firmicutes incluye más de 250 géneros. *E. faecalis* como microbiota benéfica forma parte de esta Phyla. En el presente estudio se observó una disminución de su crecimiento en la fase II respecto a la fase I, lo cual pudiera deberse a que el consumo de nutrientes promueve cambios en la ecología y funcionalidad de la MI, mientras que patrones alimenticios a repetición inducen a la intrusión de microorganismos patobiontes importantes, asociados a disbiosis que pu-

Tabla 3. Presencia de manifestaciones gastrointestinales en pacientes con TEA y grupo control

A.- Antes del tratamiento			
Manifestaciones	Grupo Control n°(35)	TEA at n° (32)	p
Dolor abdominal	7 (20%)	12 (37,5%)	< 0,001
Diarrea	5 (14,3%)	6 (18,8%)	< 0,001
Estreñimiento	5 (14,3%)	11 (34,4%)	< 0,001
B.- Comparativa entre los grupos TEA antes y después del tratamiento			
Manifestaciones	TEA at n° (32)	TEA dt n° (32)	p at/dt
Dolor abdominal	12 (37,5%)	7 (21,9%)	< 0,001
Diarrea	6 (18,8%)	1 (3,1%)	< 0,001
Estreñimiento	11 (34,4%)	10 (31,3%)	> 0,05

at: antes del tratamiento, dt: después del tratamiento

Tabla 4. Correlación del tratamiento biológico y nutricional con las manifestaciones conductuales del neurodesarrollo en niños con TEA

Conductas	Gluten (p)	Caseína (p)	Omega 3 (p)	Magnesio (p)	Zinc (p)	Vit. B6 (p)	Á. fólico (p)	Probiótico (p)	Antibiótico (p)
Aleteos	0,563	0,563	0,247	0,194	0,425	0,179	0,123	0,471	0,89
Autoagresión	0,058	0,056	0,177	0,138	0,244	0,222	0,173	0,379	0,536
Berrinches	0,001	0,001	0,044	0,554	0,039	0,19	0,297	0,724	0,274
Insomnio	0,49	0,49	0,086	0,164	0,289	0,264	0,859	0,724	0,540
Cap. Verbal	0,173	0,173	0,101	0,289	0,401	0,363	0,101	0,337	0,89

p: significancia estadística, Cap. Verbal: Capacidad Verbal, Vit. B6: Vitamina B6, Á. fólico: Ácido fólico.

dieran alterar la microbiota benéfica (11). Los dos géneros restantes como microbiota transitoria con sobrecrecimiento aislados en la fase II, fueron *Enterococcus spp.* y *Streptococcus spp.*, causantes de irritación intestinal y colitis (15). El tercer germen mayormente aislado fue *Enterococcus faecium*. Con respecto a su sobrecrecimiento a nivel intestinal, se ha determinado que produce ciertas toxinas que pueden inhibir el desarrollo de otros organismos propios de la MI benéfica como *Lactobacillus spp.*, provocando una alteración en el equilibrio de la MI (16). Como cuarto germen aislado se encontró el género *Streptococcus spp.* Su desarrollo a nivel intestinal es poco frecuente, siendo mucho más predominante en la cavidad oral. Su sobrecrecimiento en el intestino está asociado con enfermedades como el síndrome de colon irritable e inflamación intestinal (17).

Respecto a las manifestaciones gastrointestinales investigadas en el grupo con TEA como el dolor abdominal y la diarrea, en la fase II se encontró mejoría significativa respecto a la fase I, resultado similar a los obtenidos por Chaidez y col. (18). Al comparar estos síntomas frente al grupo control se observó que son más comunes en el grupo con TEA. Estos resultados difieren a los obtenidos por Horvath y col., (19), pero similares a los obtenidos por Rossell y col., (20), quienes reportan mejoría de los síntomas gastrointestinales en un grupo de niños con TEA evaluados después de cumplir un tratamiento nutricional. Un estudio venezolano refiere que el vómito fue el principal síntoma gastrointestinal con un 55,5%, resultado diferente al de esta investigación en sus dos fases (7). El síntoma gastrointestinal que no mejoró fue el estreñimiento, lo cual pudiera deberse a que la mayoría de los pacientes en el estudio no cumplió satisfactoriamente el tratamiento nutricional de forma rotativa.

Se ha demostrado que existe una relación entre la MI y el sistema nervioso, conocida como relación microbiota-intestino-cerebro que puede afectar el comportamiento de las personas con TEA (21). Los valores de sensibilidad obtenidos en la fase II respecto a la fase I sugieren que la disbiosis pudiera perturbar las conductas del neurodesarrollo, a pesar de que no hubo significancia estadística. Por otra parte, los valores predictivos negativos en la fase II respecto a la fase I permitieron deducir que los individuos con TEA que no presentaron disbiosis, no deberían exhibir alteraciones notorias en las conductas del neurodesarrollo. El estudio de la disbiosis sería una herramienta útil para evaluar el comportamiento de la MI como precursora o no de estas alteraciones neuroconductuales. En el presente estudio, el intervalo de confianza obtenido después del tratamiento indica que los niños con TEA tienen 8 veces más de probabilidad de presentar alguno de los trastornos de conducta del neurodesarrollo cuando presentan disbiosis.

Clásicamente se considera el TEA como una disfunción neurológica (5,6,22). Informes empíricos de padres y cuidadores, así como estudios con y sin metodología científica han reportado que los síntomas gastrointestinales y ciertas mani-

festaciones conductuales del neurodesarrollo pueden mejorar con tratamientos nutricionales y suplementos biológicos que ayudan a la repoblación de la MI y la corrección de la disbiosis intestinal (23). En esta investigación se observó una mejoría significativa de los berrinches con una dieta libre de gluten y caseína y una suplementación de Omega-3 y zinc. La eliminación de las proteínas del gluten y la caseína de la dieta en niños con TEA ha sido utilizada para ayudar al manejo terapéutico y conductual de esta población. Shattock y col. y Reitchelt y col. (24,25) formularon hipótesis que plantean que los péptidos del gluten y la caseína reaccionan con los receptores opiáceos del cerebro simulando los efectos de la heroína y la morfina, afectando los neurotransmisores y provocando modificaciones en las conductas del neurodesarrollo. Adicionalmente, en niños con TEA se han descrito deficiencia de las enzimas que descomponen los péptidos del gluten y la caseína. (21, 26-29). El estudio de Rosell y col. realizado en la Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño (Caracas-Venezuela), demostró que 211 de 254 niños que cumplieron una dieta libre de gluten y caseína mostraron una mejoría clínica de los síntomas gastrointestinales y conductuales (20).

La MI juega un papel importante en la producción de ácidos grasos de cadenas cortas (AGCC) que regulan la homeostasis intestinal. Uno de los principales AGCC es el butirato originado por el metabolismo de la microbiota del colon. Esta es la fuente principal de energía de los colonocitos, inhibe la proliferación de células intestinales y disminuye los síntomas de colitis (30). Algunos consensos proponen que las dietas ricas en grasas promueven la disbiosis, pero estudios recientes sugieren que lo más relevante es el tipo específico de ácidos grasos. La dieta rica en Omega 6, aumenta la microbiota transitoria, pero las dietas hipo-calóricas con Omega-3 rica en ácidos grasos poliinsaturados pueden revertir estas alteraciones en la MI (30). Estos datos apoyan los resultados obtenidos en el presente estudio donde el consumo de Omega-3 resultó en una disminución significativa de los berrinches. En cuanto al consumo de zinc, a pesar de que la muestra fue pequeña, se observó la desaparición de los berrinches en los niños que lo consumieron, mostrando una diferencia significativa en comparación con los niños que no lo consumieron.

La principal limitación en este estudio fue que la mayoría de los pacientes no cumplieron de manera satisfactoria el tratamiento biológico y nutricional diseñado, debido a la dificultad económica de conseguir los alimentos libres de gluten y caseína, así como los suplementos biológicos. De 32 pacientes, solo 9 cumplieron a cabalidad el tratamiento y mostraron disminución de la disbiosis y mejoría a nivel conductual e intestinal. La disparidad en el cumplimiento del tratamiento posiblemente influyó en los resultados obtenidos en el presente estudio, por lo que se sugiere continuar el mismo con un mayor número de pacientes y una vigilancia estricta del cumplimiento del tratamiento.

El presente estudio concluye que el número de pacientes

con TEA que obtuvieron resultados satisfactorios fue bajo, pero una dieta rotatoria libre de gluten y caseína junto con la administración de suplementos biológicos como el Zinc y Omega-3, conllevaron a mejorar la disbiosis, favoreciendo la disminución de síntomas gastrointestinales como el dolor abdominal y la diarrea, así como también los berrinches a nivel conductual.

REFERENCIAS

- Krajmalnik-Brow R, Lozupone C, Dae-Wook K, Adams J. Gut bacteria in children with autism spectrum disorders: challenges and promise of studying how a complex community influences a complex disease. *Microb Ecol in Heal Dis* 2015; 26:1-7.
- Guarner F. Cuando la microbiota intestinal pierde su equilibrio. Contacto de prensa: Impresum Health & Science Communication, Miami; 5-6 marzo 2016.
- Chávez I. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol Mex* 2013; 78:240-248.
- Moreno X, Santamaria G, Sánchez R, De la Torre B, Garcés Fátima, Hernández C, et al. Microbiota gastrointestinal aeróbica en niños con trastorno del espectro autista. Estudio preliminar. *Rev Gen*, 69 (2):36-44.
- Cuxart F. El autismo. Aspectos descriptivos y terapéuticos. Ediciones Aljibe. Málaga, España 2000.
- American Psychiatric Association. Neurodevelopment disorders. En: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edition. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc., 2014. Disponible en: <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.books.9780890425596.dsm01>. Fecha de consulta: 22/7/2018
- González L, López K, Navarro D, Negrón L, Flores L, Rodríguez R, et al. Características endoscópicas, histológicas e inmunológicas de la mucosa digestiva en niños autistas con síntomas gastrointestinales. *Arch Venez Puer Ped* 2006; 69 (1):19-25.
- Aziz Q, Dore J, Emmanuel A, Guarner F, Quigley E.M.M. Gut microbiota and gastrointestinal health: current concepts and future directions. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 4-15.
- Kang S, Denman S, Morrison M, Yu Z, Dore J, Leclerc M. Dysbiosis of faecal microbiota in Crohn's disease patients as revealed by a custom phylogenetic microarray. *Inflammatory bowel disease* 2010; 16 (12): 2034-2042.
- Uranga J, López M, Lombo F, Abalo R. Food Nutrients and Nutraceuticals affecting the course of inflammatory bowel disease. *Pharmacological Report* 2016 (499).
- Jeffery I, Toole P, Öhman L, Claesson M, Deane J, Quigley E. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alteration in faecal microbiota GUT 2012, 61: 997-1006.
- Kwan Chan Y, Estaki M, Gilbson D. Consecuencias clínicas de la disbiosis inducida por la dieta. *Ann Nutr Metab* 2013; 63: 28-40.
- Garret W, Gallini C, Yatsumenko T, Michaud M, DuBois A, Delaney M, et al. Enterobacteriaceae act in concert with gut microbiota to induce spontaneous and maternally transmitted colitis. *Cell Host Microbe* 2010; 8 (3): 292-300.
- Strune C, Krogfelt K. Role of capsule in *Klebsiella pneumoniae* virulence lack of correlation between in vitro and in vivo studies. *FEMS Microbiol Let* 2003; (218): 149-154.
- Mönckerberg F, Corsini G. Microbiota Intestinal, metabolismo y balance calórico. *Gut Microbiota, metabolism and caloric balance Rev Chil Nutr* 2011; 38 (4): 477-481.
- Marekova M, Lavkova A, DeVuyst L, Skaugen M, Neg I. Partial Characterization of bacteriocins produced by environmental strain *Enterococcus faecium* EK13. *J Appl Microbiol* 2003; 94: 523-530.
- Quinlong Y, Yifang G, Li X, Yang W, Jia L, Chen C, et al. Alterations of the Gut Microbiome in Hypertension. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7:381:839. doi: 10.3389/fcimb.
- Chaidez V, Hansen R, Hertz-Picciotto I. Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development. *J Autism Dev Disord* 2014; 44 (5): 1117-1127.
- Horvath K, Perman J. Autistic disorder and gastrointestinal disease. *Current Opinion in Pediatrics* 2002; 14: 583-587
- Rossell A, López K, Materán V, Navarro D, Nogales A, Candelario E, et al. Influencia de la dieta en los síntomas gastrointestinales y conducta en niños con trastorno del espectro autista. XXXVI Congreso Venezolano de Gastroenterología. XVII Congreso Venezolano de Gastroenterología Pediátrica. Caracas, 2015.
- Sherwin E, Dinam T, Cryan J. Recent developments in understanding the role of the Gut microbiota in brain health disease. *Ann N.Y. Acad. Sci* 2017; 1420 (1):1-21.
- Soyuncu E, Gulcan A, Aktuglu-Zeybek AC, Onal H, Kiykim E., Aydin A. Differences in the gut microbiota of healthy children and those with type 1 diabetes. *Pediatrics International* 2014; 56: 336-343.
- Wu GD, Chen J, Hoffman C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334:105-108.
- Shattock P, Whiteley P. Biochemical aspects in autism spectrum disorders: updating the opioid-excess theory and presenting new opportunities for biomedical intervention. *Expert Opin Ther* 2002; 6: 175-183.
- Reichelt K. L., Tveiten D., Knivsberg A.-M., Brønstad G. Peptide's role in autism with emphasis on exorphins. *Microbi Ecol Health Dis* 2012; 23: 18958.
- Shaw W. Anormalidades del Sistema Digestivo: Gluten y Caseína, Péptidos, Secretina, CCK y Atrofia Pancreática. En *Tratamientos Biológicos del Autismo y TDAH*. 2da. Edición/ Edit. Great Plains Laboratory Inc. Kansas USA 2006, pp. 87-107.
- Vallés Runge A. Estudio observacional de un tratamiento biológico y dietético de los trastornos del espectro autista. Edita Federación Catalana Pro persones amb Retard Mental (APPS). Barcelona-España 2007; 1-34. Disponible en: www.doctoravallés.com/wp-content/uploads/.../Estudio-Autismo-cast.-08-abril.pdf. Fecha de consulta: 3 marzo 2017.
- Knivsberg A, Reichelt K, Høien T, Noland M. Effect of a Dietary Intervention on Autistic Behavior 2003; 18 (4): 248-257.
- Millward C, Ferriter M, Calver SJ, Connell-Jones GG. Gluten and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD003498. DOI: 10.1002/14651858.CD003498.pub3
- Ghosh S, DeCoffe D, Brown K, Rajendiran E, Estaki M, Dai C et al. Fish Oil Attenuates Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid Induced Dysbiosis and Infectious Colitis but Impairs LPS Dephosphorylation Activity Causing Sepsis. *Plos One* 2013; 8: e55468.