

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN NIÑOS CON TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA Y SU ASOCIACIÓN CON ANTICUERPOS ESPECÍFICOS TIPO IgE A ALIMENTOS.

María Fátima Garcés (1), Jhermaine Ascanio (2), Ana Cecilia Márquez (3),
Xiomara Moreno (4), Franca Puccio (5), Clara Martínez (6), María Luisa Núñez
(7), Jonattan Ramos (8), Celsy Hernández (9), Karolina López (10).

Recibido: 17-03-2018
Aceptado: 15-09-2018

RESUMEN

Introducción: El eje intestino-cerebro es un campo emergente de investigación en los trastornos del espectro autista (TEA) y las evidencias sugieren que las disfunciones gastrointestinales están presentes en estas personas, siendo las reacciones alérgicas unas de las causas. **Objetivo:** Evaluar la inmunoglobulina E total (IgEt) y específica como herramienta útil en el diagnóstico de alergia a los alimentos y su asociación con manifestaciones clínicas en niños con TEA. **Metodología:** Determinación cuantitativa de IgEt y específica contra alimentos (ELISA ALLERG-O-LIQ), en 60 niños con TEA y 40 niños control. **Resultados:** 63,3 % de los niños con TEA presentaron trastornos gastrointestinales. Los niños con TEA obtuvieron elevaciones significativas (p 0,009) en niveles de IgEt con respecto al grupo control (189,53±35,7 vs 80,66±20,08). Se observó que los niños que no respondían al llamado de atención, presentaron una asociación con la IgE específica a derivados lácteos y no lácteos; la disbiosis intestinal y el aislamiento en los niños se asociaron con la IgE a gluten; la irritabilidad con la IgE a saborizantes, el brincar frecuentemente, los trastornos en lenguaje específico y el retardo en control de esfínter con la IgE carne de cerdo; el aleteo, autoagresión, temores, ecolalia, aburrimiento, el jugar solo, dificultad en la motricidad fina así como otras manifestaciones con la IgE a cítricos. **Conclusión:** Existe una asociación entre alergia alimentaria mediada por IgE específica para alimentos y manifestaciones gastrointestinales, neurológicas y conductuales en niños con TEA. Se considera la alergia alimentaria como un factor importante en la gravedad de los Trastornos del Espectro Autista.

Palabras clave: Trastornos del espectro autista, Inmunoglobulina E, hipersensibilidad a los alimentos, enfermedades gastrointestinales, trastornos neurológicos y del comportamiento.

CLINICAL MANIFESTATIONS IN CHILDREN WITH AUTISTIC SPECTRUM DISORDERS AND THEIR ASSOCIATION WITH TYPE IgE SPECIFIC ANTIBODIES AGAINST FOODS.

SUMMARY

Introduction: The Gut-Brain axis is an emerging field of research in autistic spectrum disorders (ASD). The evidence suggests that gastrointestinal dysfunctions are present in these patients, and also allergic reactions are some of the associated diseases. **Objective:** To evaluate total (IgEt) and specific immunoglobulin E as a useful tool in the diagnosis of food allergy and its association with clinical manifestations in children with ASD. **Methods:** Quantitative determination of total and specific IgE against food was performed (ALLERG-O-LIQ ELISA) in 60 children with ASD and 40 control children. **Results:** 63.3% of the children with ASD had gastrointestinal disorders. Children with ASD had higher total IgE levels (p 0.009) compared to control children (189.53 ± 35.7 vs 80.66 ± 20.08). There was an association between specific IgE to dairy milk and non-dairy milk products with the child not paying attention. IgE Gluten sensibility was associated with intestinal dysbiosis and isolation in children; Specific IgE to flavors was associated with irritability, frequent jumping, language-specific disorders and delayed sphincter control; Specific IgE to pork, flutters, self-aggression, fears, echolalia, boredom, playing alone, difficulty in fine motor skills and skin and citrus manifestations with jargon and sleep disorders. **Conclusion:** There is an association between food-specific IgE-mediated food allergy and gastrointestinal, neurological and behavioral manifestations in children with ASD. We consider that food allergy is one of the important factors associated with the severity of Autistic Spectrum Disorders.

Key words: autistic spectrum disorders, immunoglobulin E, food hypersensitivity, gastrointestinal diseases, neurological and behavioral disorders.

1. Licenciada en Bioanálisis. Escuela de Bioanálisis. Coordinador Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas. Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas.
2. Licenciada en Bioanálisis. Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas, Facultad de Medicina, Escuela de Bioanálisis, Universidad Central de Venezuela, Caracas.
3. Médico Psiquiatra. Coordinador de la Unidad de Autismo Maternidad Concepción Palacios, anexo. "Negra Matea" Caracas-Venezuela.
4. Licenciada en Bioanálisis. Departamento de Microbiología. Instituto Médico la Floresta. Caracas, Venezuela.
5. Licenciada en Biología. MSc. en Inmunología. Coordinador del Laboratorio de Inmunopatología del Instituto de Biomedicina, Caracas-Venezuela.
6. Licenciada en Biología. Profesor Asistente Cátedra de Bioquímica, Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas.
7. Licenciada en Bioanálisis. MSc. en Ciencias mención Genética Humana y Esp. Estadística. Profesor Instructor Cátedra de Bioquímica "B" Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas.
8. Licenciado en Ciencias Estadísticas. Profesor Instructor y Jefe del Departamento de Diseño Estadístico, Escuela de Estadística y Ciencias Actuariales, FACES, Universidad Central de Venezuela, Caracas.
9. Licenciada en Bioanálisis. MSc. en Aseguramiento de la Calidad. Profesor Agregado Cátedra de Bioquímica "B" Escuela de Bioanálisis, Investigador del Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas.
10. Médico Peditra, Gastroenterólogo Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica Hospital. General "Dr. Miguel Pérez Carreño", IVSS. Caracas-Venezuela.

Autor corresponsal: Dra. María Fatima Garcés Da Silva. / Telfs: 0212-6053308 / 0414-1363868, Fax 0212-6053312 / Correo: mariafatimagarcés@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El trastorno del espectro autista (TEA) es un grupo heterogéneo de trastornos del neurodesarrollo cuyas características claves de comportamiento están definidas por la presencia de dificultades en la reciprocidad social y de comunicación junto a intereses usualmente estrechos, lenguaje y comportamientos repetitivos, insistencia en lo mismo, y respuestas sensoriales alteradas (1). Cognitivamente el TEA es descrito como una condición caracterizada por disfunción en la coherencia central y ejecutiva, junto con fortalezas en sistematización y atención a detalles (2). El término "espectro" se refiere a la amplia gama de síntomas, habilidades y niveles de deterioro o discapacidad que pueden tener los niños con el TEA. Algunos niños padecen un deterioro leve causado por sus síntomas, mientras que otros están gravemente discapacitados (3).

En el trastorno del espectro autista están afectados el pensamiento, la percepción y la atención, y sus manifestaciones clínicas pueden ir desde leve a grave. En cuanto a los criterios diagnósticos actuales, en el nuevo manual (DMS-V) se describe: A. deficiencias persistentes en la comunicación social y en la interacción social; B. patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades; C. los síntomas deben de estar presentes en las primeras fases del período de desarrollo; D. los síntomas causan un deterioro clínicamente significativo en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento habitual; E. estas alteraciones no se explican mejor por la discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual) o por el retraso global del desarrollo (1).

Se han descrito diversos factores etiológicos que se asocian al desarrollo del Espectro Autista entre ellos: genéticos, ambientales, neurológicos e inmunológicos (4), así como el aumento de los mediadores inflamatorios (5). Desafortunadamente, a pesar de muchas investigaciones realizadas para explorar la base biológica del autismo, su etiología está aún lejos de ser entendida (6). Recientemente, algunas teorías han propuesto alergias a alimentos y antígenos ambientales como factores etiológicos en niños autistas (7).

Sin embargo, el eje intestino-cerebro es un campo emergente de investigación en los TEA y se ha reportado una prevalencia de síntomas gastrointestinales (GI) en un rango desde 9 % a 91 % atribuido al incremento de la permeabilidad intestinal, inflamación intestinal, cambios en la composición microbiana y reacciones alérgicas (8). Las evidencias sugieren que las disfunciones GI están presentes en estas personas (9).

Las reacciones alérgicas alimentarias han sido sugeridas como uno de los disparadores gastrointestinales que explican varias condiciones psicológicas y psiquiátricas. Se ha propuesto la asociación de estas alergias con los trastornos del neurodesarrollo y de esa manera explicar la gravedad y dificultad en regular las alteraciones en el comportamiento presentes en los TEA (8). Estos problemas se refieren a menudo como alergias alimentarias, intolerancia a los alimentos o re-

acciones adversas a los alimentos, a pesar de que los estudios recientes de IgE mediada por las alergias alimentarias han sido ambiguos y sus resultados controversiales. Por otra parte, algunos informes indican efectos beneficiosos de un régimen sin gluten / caseína en el comportamiento y la cognición en muchos niños autistas (10,11).

El reconocimiento de alérgenos alimentarios induce la producción de IgE específica que se une a receptores específicos presentes en la superficie de mastocitos y basófilos, entre otras células, seguido de su degranulación, que origina reacciones de fase temprana y tardía que se manifiestan con diferentes síntomas en el paciente. Los pacientes alérgicos comúnmente sufren de enfermedades gastrointestinales, respiratorias y de la piel. Los síntomas incluyen vómitos, diarrea, dolor abdominal, urticaria, dermatitis atópica, angioedema, asma, rinitis y anafilaxia en casos graves (5,9).

En el resumen publicado del seminario de diseño de pruebas clínicas de alergia a alimentos del 2008 (2008 Workshop on Food Allergy Clinical Trials Design), se define a la alergia alimentaria como "una reacción adversa a los alimentos mediada por el sistema inmune, por lo cual representa sólo una fracción de las reacciones adversas a los alimentos" (12).

Hasta los momentos, la investigación sobre las alergias alimentarias en niños con TEA ha sido limitada. Sólo existen algunos conceptos empíricos sobre el posible papel de los alimentos o aditivos en los trastornos del comportamiento en los niños con TEA, y la hipótesis de que la evitación de alérgenos puede conducir a una disminución de ciertos trastornos del comportamiento en niños con TEA con alergias a alimentos. Es por ello que, en este estudio, se propuso evaluar las alergias alimentarias en niños con TEA y niños controles, mediante la medición de IgE total y específica contra alimentos y su asociación con las manifestaciones clínicas gastrointestinales, neurológicas y conductuales presentes en los niños con TEA.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo es un estudio descriptivo y transversal, realizado en un grupo de niños diagnosticados con trastornos del espectro autista y un grupo de niños controles.

El estudio fue realizado en el Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas de la Escuela de Bioanálisis de la Universidad Central de Venezuela (U.C.V), en cooperación con la Unidad de Autismo del Edificio "Negra Matea" de la Maternidad Concepción Palacios, el Laboratorio de Inmunopatología del Instituto de Biomedicina de la U.C.V; el Departamento de Microbiología del Instituto Médico La Floresta y Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica Hospital General "Dr. Miguel Pérez Carreño".

El protocolo del estudio se realizó bajo las normas de ética establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), para trabajos de investigación en humanos y la decla-

ración de Helsinki ratificada por la 29a Asamblea Médica Mundial, realizada en Tokio en 1995 (13). Adicionalmente, esta investigación contó con el aval del Comité de Bioética de la Maternidad Concepción Palacios, con el consentimiento informado de los padres y/o representantes de los niños del estudio.

La muestra estuvo conformada por 60 niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 3 a 17 años, atendidos en la Unidad de Autismo del Edificio “Negra Matea” de la Maternidad Concepción Palacios, y como grupo control 40 niños aparentemente sanos sin Trastornos del Espectro Autista, en edades comprendidas entre los 3 y 13 años que asisten a la primaria del Colegio “La Patria de Bolívar”, ubicado en la Urbanización Santa Mónica, de Caracas.

Para formar parte de la muestra, los pacientes con TEA, debieron ser atendidos en el Servicio de Neuropediatría de la Unidad de Autismo de la Maternidad Concepción Palacios, haber sido clasificado según la evaluación clínica en niños con Trastornos del Espectro Autista, para lo cual se utilizaron los criterios del DSM V (1) y la escala de Observación para el Diagnóstico del Autismo (ADOS) (14) para realizar el diagnóstico de Trastorno del Espectro Autista; además para ser parte del estudio no debían estar recibiendo ningún tratamiento para el TEA (terapias conductuales y de comunicación, tratamientos nutricionales, farmacológicos, entre otros). Para formar parte del grupo control, los niños fueron evaluados clínicamente en el servicio referido anteriormente, excluyéndose todos aquellos que resultaron con diagnóstico de TEA, con alguna enfermedad de base y/o disfuncionalidad del sistema inmunológico.

A partir de las observaciones realizadas y de las notas tomadas durante la aplicación del ADOS-2, se asignan las puntuaciones o códigos. Estos se registran inmediatamente después de la sesión, de acuerdo con la aplicación en vivo. Posteriormente, en el momento de la corrección, los códigos se convierten en puntuaciones de algoritmo y se utilizan para completar el algoritmo diagnóstico que consiste en una selección de ítems que se suma y se compara con puntos de corte predeterminados. El resultado de este algoritmo puede utilizarse junto con otra información para formular un diagnóstico clínico (14).

Adicionalmente, los pacientes con TEA fueron evaluados en la Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica Hospital General “Dr. Miguel Pérez Carreño” y el Departamento de Microbiología del Instituto Médico La Floresta, haciendo énfasis en la presencia de manifestaciones gastrointestinales como estreñimiento, flatulencia, diarrea, dolor abdominal, constipación, náuseas, vómitos, enrojecimiento anal, bruxismo y disbiosis intestinal, así como en la presencia de síntomas respiratorios y manifestaciones alérgicas de la piel.

A cada niño incluido en el estudio (pacientes y controles), se le extrajo mediante una punción endovenosa en el antebrazo, una muestra de 5 mL de sangre en condiciones de 8 a 10

horas de ayuno, la cual fue recolectada en un tubo sin anticoagulante. La muestra recolectada fue centrifugada durante 10 minutos a 3000 r.p.m., una vez ocurrida la retracción del coágulo. Finalmente, el suero fue separado inmediatamente del paquete globular y se almacenó en alícuotas a -70 °C hasta su análisis.

La determinación de IgE específica frente a alimentos en las muestras de suero de los pacientes y controles se realizó a través de un ensayo comercial de ELISA tipo Sándwich de la marca ALLERG-O-LIQ de Dr. Fooke para los antígenos puros de leche completa, las proteínas lácteas de beta lactoglobulina y caseína, soya, harina de trigo, cebada, harina de maíz, clara de huevo, chocolate, durazno, tomate, pollo, carne de res, carne de cerdo, camarón, maní, almidón de yuca, ajo, curry, orégano, pimienta negra, levadura, vainilla, naranja, piña, limón (15). Mientras que la determinación de IgE específica para bromelina, adobo, comino, cubito de pollo, cubito de costilla, se realizó a través de ensayos previamente estandarizados de ELISA y captura de múltiples antígenos con alérgenos alimentarios propios del país de acuerdo con la metodología descrita por Lynch y col. (16), Puccio y col. (17).

El análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 17. Para la comparación de las variables cuantitativas (IgE total), se calcularon los estadísticos descriptivos correspondientes a la media aritmética (\bar{x}), como valor de tendencia central y la desviación estándar (s), como medida de dispersión, estimados con un intervalo de confianza del 95%. La comparación de ambos grupos (paciente/control), se realizó mediante la prueba T de Student con una región de aceptación $\alpha=0,05$. En cuanto a las variables cualitativas (IgE específica), se empleó el cálculo de frecuencias y porcentajes, la prueba de χ^2 de Pearson, para contrastar la existencia de una relación entre las variables categóricas (IgE específica) y los grupos paciente con TEA y control, estadístico de asociación, tablas de contingencia con bondad de ajuste y nivel de significación para un valor de $p < 0,05$.

Para el análisis de los datos, algunos de los alimentos estudiados se agruparon según las características comunes a las que pertenecen, como puede apreciarse en la Tabla 1. Con relación a la categoría de alimentos IgE específica se consideró niveles incrementados significativamente (3,5 – 17,49 UI/mL), niveles medios (0,70 – 3,49 UI/mL), niveles bajos (0,35 – 0,69 UI/mL) y negativos (0- 0,34 UI/mL).

RESULTADOS

Se encontró que el 76,7 % de pacientes con TEA pertenecían al sexo masculino, mientras que solo un 23,3 % eran de sexo femenino, obteniéndose una razón de 4,6:1,3. En el grupo control 40 % de los niños eran del sexo masculino.

Con respecto a los niveles de IgE Total determinados en los pacientes con TEA y controles, se observó que los niños con TEA presentaron una elevación significativa de la IgE

Tabla 1. Grupos de alimentos alergénicos evaluados en el estudio.

GRUPO	NOMBRE	INTEGRADA POR
1	Lácteos y otros derivados	Leche completa, lactoalbúmina, caseína, crema pastelera.
2	Gluten y productos que contienen.	Trigo, levadura, cebada.
3	Saborizantes	Crémor tártaro, salsa de soya, salsa inglesa, vainilla, canela.
4	Condimentos	Adobo, ajo, pimienta negra, comino, cubito de pollo, cubito de costilla, curry, orégano, etc.

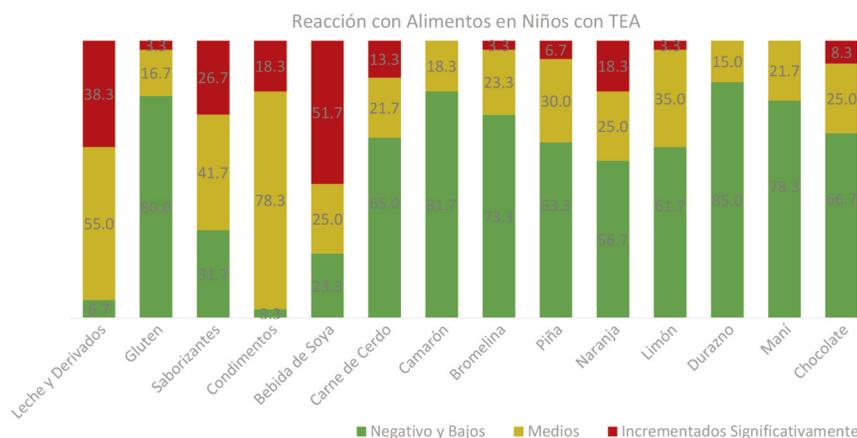


Figura 1a. Frecuencias y porcentajes de IgE específica para los grupos de alimentos en pacientes con TEA

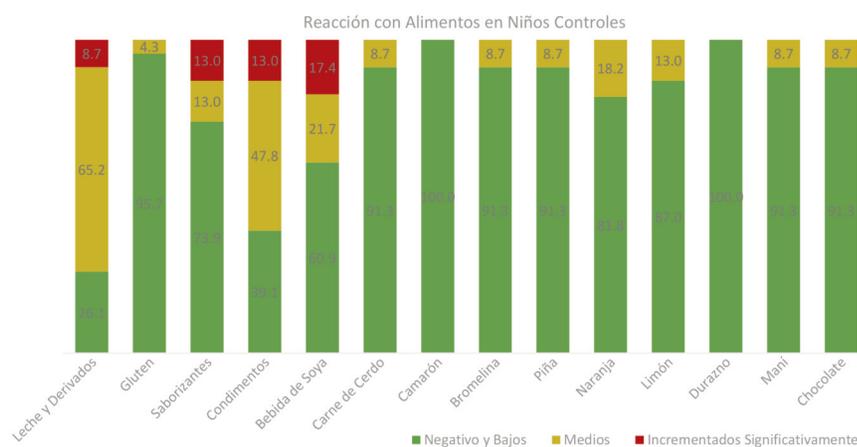


Figura 1b. Frecuencias y porcentajes de IgE específica para los grupos de alimentos en niños control.

total respecto al grupo control ($189,53 \pm 35,7$ UI/mL vs $80,66 \pm 20,08$ UI/mL respectivamente) con diferencias estadísticamente significativas $p=0,009$.

Los niños con TEA presentaron un mayor número de alimentos con niveles de IgE específica medios y altos con significancia estadística que los niños del grupo control. Con relación a los niños con TEA, en el Gráfico 1, se puede observar que los lácteos y la bebida de soya, son los alimentos con un mayor porcentaje de pacientes TEA con niveles incrementados significativamente y niveles medios de IgE específica. Por su parte, los condimentos, seguidos por los saborizantes, limón, piña, naranja, chocolate, bromelina, carne de

cerdo, y maní, fueron las categorías de alimentos con un mayor porcentaje de pacientes con TEA con niveles medios de IgE específica. Por último, los derivados del gluten, camarón y durazno presentan el mayor porcentaje de niños con TEA con niveles bajos y negativos de IgE específica, al igual que carne de res, pollo, clara de huevo y guayaba que no se muestran en la gráfica pues no mostraron diferencias significativas con respecto al grupo de niños control. Con respecto al grupo control, en la Figura 2, puede apreciarse que estos niños presentaron baja positividad mediada por IgE al limón, naranja, piña, bromelina, chocolate, maní, carne de cerdo y derivados del gluten, mientras que presentan un nivel medio y bajo de alergia en condimentos, derivados lácteos, bebida de soya y saborizantes.

En el estudio el 63,3 % de los niños con TEA presentó problemas gastrointestinales, el 6,6 % síntomas respiratorios y 1,6 % manifestaciones alérgicas de piel. En la Tabla 2 se muestran las asociaciones entre la presencia de IgE específica a los grupos de alimentos y las manifestaciones clínicas encontradas. La IgE específica a los derivados lácteos y la bebida de soya se asociaron a inflexibilidad, mientras que la IgE específica a productos que contienen gluten se asociaron con disbiosis, irritabilidad, hipersensibilidad auditiva y con juegos simbólicos.

Por su parte, la IgE específica a los saborizantes se asoció con la irritabilidad, con el brincar frecuentemente, con los trastornos en el lenguaje específico y con el retardo en el control de esfínter y temores. La IgE específica a la carne de cerdo se asoció con aleteos y autoagresión, dispersión, aburrimiento y manifestaciones en piel; la IgE específica al camarón se asoció con onicofagia y no intencionalidad lúdica. La IgE específica al maní se asoció con alteraciones en lugares concurridos, inocente, llora y halo oscuro periorbital, mientras que la IgE específica al chocolate se asoció con soliloquio y manifestaciones respiratorias.

Reacciones a Alimentos (Variables X)		CONTRASTES DE INDEPENDENCIA								
		Síntomas (Variables Y)								
		Disbiosis	Irritabilidad	Hipersensibilidad_Auditiva	Retardo_Esfincter	Inflexibilidad	Juegos_Simbólicos	Brinca_Frecuentemente	Trans_leguaje_Expresivo	Temores
Lácteos_Derivados	χ^2	1,502	0,711	1,628	1,090	16,772	3,328	5,574	0,938	0,693
	p-valor	0,826	0,701	0,443	0,580	0,000	0,189	0,062	0,626	0,707
Glutén	χ^2	10,041	13,450	7,244	0,807	1,981	14,095	0,825	0,524	1,121
	p-valor	0,040	0,001	0,027	0,668	0,371	0,001	0,662	0,770	0,571
Saborizantes	χ^2	1,395	6,711	0,501	6,654	2,406	1,504	6,494	6,152	6,086
	p-valor	0,845	0,035	0,778	0,036	0,300	0,471	0,039	0,046	0,048
Condimentos	χ^2	4,522	2,453	1,366	0,893	2,192	1,413	0,825	0,524	0,308
	p-valor	0,340	0,293	0,505	0,640	0,334	0,493	0,662	0,770	0,857

Reacciones a Alimentos (Variables X)		CONTRASTES DE INDEPENDENCIA														
		Síntomas (Variables Y)														
		Aleteo	Autoagresión	Hipersensibilidad_Auditiva	Soliloquio	Inflexibilidad	No_Intencionalidad_Ludica	Onicofagia	Halo_Oscuro_Periorbitales	Disperso	Se_Aburre	Allera_Lugares_Concursos	Inocente	llora	Manif_Respiratorias	Manif_Piel
Leche_Soya	χ^2	3,016	2,892	8,248	2,954	10,655	1,018	1,018	0,003	1,575	0,967	3,164	2,071	1,110	4,296	1,018
	p-valor	0,221	0,236	0,016	0,228	0,005	0,601	0,601	0,999	0,455	0,617	0,206	0,355	0,574	0,117	0,601
Chocolate	χ^2	1,517	3,529	0,511	9,474	1,456	0,496	3,198	0,410	0,410	0,844	1,541	1,009	1,009	6,115	0,496
	p-valor	0,468	0,171	0,774	0,009	0,483	0,780	0,202	0,815	0,815	0,656	0,463	0,604	0,604	0,047	0,780
Cerdo	χ^2	8,939	7,285	0,144	0,621	1,281	3,522	0,578	0,690	8,283	7,170	0,609	1,051	3,993	2,863	6,360
	p-valor	0,011	0,026	0,930	0,733	0,527	0,172	0,749	0,708	0,016	0,028	0,738	0,591	0,136	0,239	0,042
Camarón	χ^2	0,146	0,369	0,496	0,709	0,087	4,348	4,348	0,102	1,006	0,485	0,425	0,485	0,485	1,006	0,238
	p-valor	0,702	0,544	0,481	0,400	0,768	0,037	0,037	0,750	0,316	0,486	0,514	0,486	0,486	0,316	0,626
Maní	χ^2	0,036	0,002	1,181	0,873	0,254	0,294	0,294	6,832	1,880	0,906	10,951	7,170	7,170	1,241	3,522
	p-valor	0,850	0,965	0,277	0,350	0,614	0,588	0,588	0,009	0,170	0,341	0,001	0,007	0,007	0,265	0,061

Reacciones a Alimentos (Variables X)		CONTRASTES DE INDEPENDENCIA							
		Síntomas (Variables Y)							
		Sintomas_G	Soliloquio	Aislado	Leg_Jerga	Trans_leguaje_Expresivo	Ecolalia	No_Acata_Ordenes	Manif_Respiratorias
Bromelina	χ^2	7,6113	0,2597	2,9680	3,1337	2,4403	1,1036	6,8479	0,1614
	p-valor	0,0222	0,8782	0,2267	0,2087	0,2952	0,5759	0,0326	0,9225
Naranja	χ^2	2,317	0,779	4,895	8,758	1,323	2,233	2,045	0,305
	p-valor	0,314	0,678	0,087	0,013	0,516	0,327	0,360	0,859
Piña	χ^2	6,617	3,829	1,871	1,651	9,354	1,665	4,969	1,008
	p-valor	0,037	0,147	0,392	0,438	0,009	0,435	0,083	0,604
Limón	χ^2	6,222	1,421	7,079	3,446	1,928	1,796	3,502	0,666
	p-valor	0,045	0,491	0,029	0,179	0,381	0,407	0,174	0,717
Durazno	χ^2	0,336	6,612	4,822	1,398	0,158	6,314	0,789	11,596
	p-valor	0,562	0,010	0,028	0,237	0,691	0,012	0,374	0,001

Tabla 2. Asociaciones entre IgE específica a los grupos de alimentos y manifestaciones clínicas en los pacientes con TEA.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se obtuvo un predominio de pacientes TEA del sexo masculino, obteniéndose una razón de 4,6:1,3. El incremento de la prevalencia masculina ha sido repetidamente reportado en varios trastornos del desarrollo neurológico, lo que hace pensar sobre un modelo de protección femenina. A favor de esta conclusión se ha publicado un estudio en la Revista Americana de Genética Humana ("American Journal of Human Genetics"), donde se analizaron muestras de ADN y un conjunto de datos de secuencia-

ción de una cohorte formada por más de 16 mil personas con trastornos del desarrollo neurológico, encontrando que las mujeres con TEA requieren mutaciones genéticas más extremas que los hombres para producir los síntomas, lo que sugiere que su umbral para la protección contra las mutaciones es mayor (18).

En cuanto a los niveles de IgE total, el 40 % los niños con TEA presentaron niveles significativamente más elevados que los niños control. Esto se relaciona con trabajos previos en donde, Khakzad y col. (19) reportaron en niños con TEA un aumento de 56 % de los niveles séricos de IgE.

En relación con la IgE específica, varios estudios apoyan la utilidad de la IgE específica como marcador alérgico (20), así como otras investigaciones han sugerido la evaluación de esta en conjunto con la IgG específica, para determinar si el paciente o no presenta reacciones inmunes con ciertos alimentos.

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud), se han identificado más de 70 alimentos como causantes de alergia alimentaria, los cuales han sido asociados a manifestaciones gastrointestinales (GI), confirmada por imágenes y endoscopia, dermatológicas y respiratorias (21,22). Entre los alimentos que producen las reacciones más graves se encuentran los cereales que contienen gluten, los mariscos, huevos, pescados, soya, leche, maní y otros frutos secos (21). Muchos padres de estos niños reportan respuestas favorables a la dieta de eliminación (típicamente, una dieta sin gluten, dieta sin caseína), como solución de los problemas gastrointestinales y mejoría de los síntomas conductuales.

Es importante destacar que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de IgE específica en el grupo de pacientes con TEA y el grupo control para los alérgenos alimentarios. Se observaron diferencias significativas entre pacientes con TEA y controles, arrojando valores de $p < 0,05$ para la IgE específica a la leche completa, lacto albúmina, caseína, crema pastelera (grupo de lácteos y derivados), bebida de soya. Así como a la harina de trigo, levadura y cebada (grupo derivados del gluten), carne de cerdo, camarón, piña, bromelina, naranja, limón, durazno, cubito de pollo, cubito de carne, pimienta negra, comino y adobo (grupo de condimentos), chocolate y maní. Los pacientes con TEA mostraron niveles de IgE específico medios e incrementados significativamente frente a estos alimentos con una mayor frecuencia que la encontrada en el grupo control.

Al evaluar las asociaciones entre la IgE específica frente a los grupos de alimentos y las manifestaciones clínicas, se observó que la inflexibilidad se relaciona con IgE específica a derivados lácteos y bebida de soya, mientras que la IgE específica al gluten y productos que los contienen se asociaron con disbiosis, irritabilidad, hipersensibilidad auditiva y juegos simbólicos. En relación con estos hallazgos, es sabido que, en los niños con TEA, la disfunción de la barrera epitelial intestinal es conocida como la hipótesis del intestino permeable (23,24). Esta hipótesis postula que el deterioro de la permeabilidad intestinal en niños con TEA permite la entrada al sistema de macromoléculas como la proteína de la leche, que generan sensibilización del sistema inmune de la mucosa intestinal y posterior alergia a los alimentos, así como afectación del sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, no se sabe hasta ahora si la alteración de la permeabilidad intestinal reportada en los niños con TEA es un defecto intrínseco de la barrera o un resultado de la inflamación de la mucosa intestinal causada por alergia a alimentos u otros medios. De cualquier manera, la permeabilidad intestinal anormal ha sido re-

portada en niños con alergia a alimentos mediada por IgE y alergia a alimentos no mediada por IgE, y tales anomalías pueden resolverse después de una dieta de restricción (25-27). Esto permite avalar la pertinencia de la indicación de la evaluación de la respuesta IgE específica a alimentos, con la intención de eliminar posteriormente de la dieta todos aquellos alimentos que muestren reactividad y que adicionalmente, se relacionan con síntomas neurológicos, cognitivos y gastrointestinales en estos pacientes

Por otra parte, en este estudio también se encontró asociación de la IgE específica a los saborizantes con la irritabilidad, el brincar frecuentemente, los trastornos en el lenguaje específico, retardo en el control de esfínteres y temores, mientras que la carne de cerdo se asoció con aleteos, autoagresión, dispersión, aburrimiento y manifestaciones alérgicas en piel. A su vez, la IgE específica al camarón se asoció con onicofagia y no intencionalidad lúdica. La IgE específica al maní se asoció con alteraciones en lugares concurridos, llora y halo oscuro periorbital, mientras que la IgE específica al chocolate se asoció con soliloquio y manifestaciones respiratorias.

Está muy bien descrito que la alergia que provoca el durazno o melocotón es porque la piel de esta fruta contiene proteínas de transferencia de lípidos (llamadas LTP), que se caracterizan por su alta resistencia a las enzimas digestivas y al aumento de temperatura. Estas propiedades les dan la capacidad de sensibilizar directamente por vía digestiva y explican que los síntomas puedan afectar a varios sistemas (28). Los resultados muestran que los síntomas alérgicos al durazno, la piña, el limón, naranja y bromelina como ecolalia, lenguaje en jerga, pérdida de control, soliloquios, aislamiento, inflexibilidad, no contesta, no acata ordenes, son expresiones del SNC por el efecto de neurotoxinas. Así, a través del eje intestino cerebro las proteínas como alérgenos importantes resistentes al efecto digestivo y por ende generadoras de sensibilización producen estos efectos sistémicos (29). Por otra parte, la piel del durazno se ha asociado a manifestaciones respiratorias como síntoma de alergia (30).

Estudios previos han demostrado que las dietas de restricción mejoran los síntomas del autismo, incluyendo los problemas gastrointestinales, hiperactividad, alteración de la conducta, déficit en las relaciones sociales y comunicación (31-33). Con la publicación de estudios de grupo controlados a medio y largo plazo de una dieta libre de gluten y caseína junto con hallazgos biológicos más consolidados potencialmente vinculados a la intervención, la aparición de un posible fenotipo de autismo relacionado con la dieta parece estar surgiendo como un apoyo positivo (32). Alrededor del 20 % de la alergia al maní se solventa en la infancia, aunque algunos estudios sugieren que hasta el 50 % de la alergia al maní es transitorio. La alergia al huevo y a la leche generalmente tienen un mejor pronóstico en la mayoría de los niños, los cuales se espera superen el proceso en la edad escolar. Sin embargo, estudios recientes sugieren que tanto para el huevo y la aler-

gia a la leche, la solución no se produce tan rápidamente como se pensaba anteriormente, ya que persiste en la adolescencia y más allá (34).

Debido a que el autismo es un trastorno multifactorial, se considera que la alergia a alimentos no puede ser el único factor etiológico responsable de su mayor prevalencia en los últimos 20 años. Se cree que las alergias alimentarias, así como los factores ambientales, pueden desempeñar un papel en el aumento de la prevalencia del Trastorno del Espectro Autista.

La interferencia entre el sistema inmunológico y el sistema nervioso puede desempeñar un papel prominente en la etiología del trastorno del espectro autista. En este sentido, Barbara y col. (35) reportó que los mediadores de mastocitos, incluyendo histamina y proteasas, activan la sensibilidad de las neuronas. Además, los grupos de mediadores inflamatorios liberados, como la histamina, la serotonina, las citoquinas y las proteasas, y los mediadores recién sintetizados, como los leucotrienos, los tromboxanos y las prostaglandinas, pueden interferir con la hiperactividad de las neuronas funcionales, dando lugar a alteraciones de la actividad mioeléctrica del intestino. Por todo ello, se cree que los alérgenos alimentarios pueden alterar el comportamiento de los niños con TEA mediante la desregulación de las respuestas del sistema inmunológico. Sin embargo, el mecanismo por el cual esto ocurre es una cuestión importante aún por describir. Una mejor comprensión de los mecanismos celulares y moleculares entre las alergias alimentarias y otros trastornos del sistema nervioso como el TEA, puede conllevar a nuevos hallazgos de factores de riesgo y estrategias terapéuticas.

CONCLUSIONES

Existe asociación entre niveles séricos elevados y medios de IgE específica para derivados lácteos, gluten, saborizantes, condimentos, carne de cerdo y limón, piña, naranja, durazno y bromelina y las manifestaciones gastrointestinales, neurológicas y conductuales en niños con TEA. La alergia alimentaria es uno de los factores importante asociados a la gravedad del Trastornos del Espectro Autista.

AGRADECIMIENTOS

El proyecto fue financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH) Proyecto de Grupo N° 09-00-8202-2013, por el Ministerio del Poder Popular para Ciencia, Tecnología e Innovación diciembre 2014, la Coordinación de Investigación de la Facultad de Medicina y AIVEPET. Agradecimiento especial a: AIVEPET, Inmunoalergia 2020 C.A, a los padres o representantes de los niños incluidos en el estudio, a la Unidad de Autismo de la Maternidad Concepción Palacios “Negra Matea” y al Colegio La Patria de Bolívar.

REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition – Text Revision (DSM-V-TR). Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc., 2013.
2. Stone W, Iguchi L. Stress and Mental Flexibility in Autism Spectrum Disorders. *N A J Med Sci* 2013;6(3):145-153.
3. Instituto Nacional de la Salud Mental. NIH Guía para padres sobre el Trastorno del Espectro Autista. 2016. Disponible en: http://ipsi.uprrp.edu/opp/pdf/materiales/autism_spectrum_disorder_espanol.pdf [consultado en: marzo 2017].
4. Neuhaus E, Beauchaine TP, Bernier R. Neurobiological correlates of social functioning in autism. *Clin Psychol Rev* 2010;30(6):733-748.
5. Vogel A, Laufer B, Dunaway K, Hwang H, Mordaunt Ch, Coulson R, et al. Epigenomic convergence of genetic and immune risk factors in autism brain. *Bio Rxiv* 2018; 1:1-53.
6. Sealey L, Hughes B, Sriskanda A, Guest J, Gibson A, Johnson-Williams L, et al. Review article Environmental factors in the development of autism spectrum disorders. *Environ Int* 2016; 88:288–298.
7. De Theije C, Bavelaar B, Lopes S, Korte S, Olivier B, Garssen J. Food allergy and food-based therapies in neurodevelopmental disorders. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25(3):218-226.
8. McElhanon B, McCracken C, Karpen S and Sharp WG. Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2014;133(5):872-883.
9. Reza M, Javanbakht M, Soltanifar A, Hojati M, Delgosha M, Meshkat M. The evaluation of food allergy on behavior in autistic children. *Rep Biochem Mol Biol* 2012;1(1):37-42.
10. Dosman C, Adams D, Wudel B, Vogels L, Turner J and Vohra S. Complementary, Holistic, and Integrative Medicine: Autism Spectrum Disorder and Gluten- and Casein-Free Diet. *Pediatr Rev* 2013;34(10):e36-41.
11. Whiteley P, Shattock P, Knivserberg AM, Seim A, Reichelt K, Todd L, et al. Gluten- and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions. *Front Hum Neurosci.* 2012; 6:344.
12. Plaut M, Sawyer RT and Fenton MJ. Summary of the 2008 National Institute of Allergy and Infectious Diseases-US Food and Drug Administration Workshop on Food Allergy Clinical Trial Design. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:671-678.
13. “The World Medical Association Ethics Unit. Declaration of Helsinki. 2017. Disponible en: <http://www.wma.net/e/ethicsunit>. [consultado en: octubre 2017].
14. Lord C, Rutter M, DiLavore P, Risi S, Gotham K, Bishop S. ADOS-2. Escala de Observación para el Diagnóstico del Autismo - 2. Manual (Parte I): Módulos 1-4. (T. Luque adaptadora a español). TEA Ediciones. Madrid 2015, pp. 11-216.
15. Sun BQ, Zheng PV, Zhang XW, Huang HM, Chen DH and Zeng GQ. Prevalence of allergen sensitization among patients with allergic diseases in Guangzhou, Southern China: a four-year observational study. *Multidisc Resp Med* 2014;9 (1):2.
16. Lynch N, Puccio F, Di Prisco M, López R, Hazell L, Smith W et al. Reactivity to recombinant house dust mite allergens in asthma and rhinitis in a tropical situation. *Allergy* 1997;53: 808-811.
17. Puccio F, Lynch N, Noya O, Noda A, Hagel I, Lopez E, et al. Reactivity to *Blomia tropicalis* in Venezuelan allergic patients. *Allergy* 2004;59(7):753-757.
18. Jacquemont S, Coe B, Hersch M, Duyzend M, Krumm N. A Higher Mutational Burden in Females Supports a “Female Protective Model” in Neurodevelopmental Disorders. *Am J Hum Genet* 2014;94:415-425.

19. Khakzad MR, Javanbakht M, Soltanifar A, Hojati M, Delgosha M, Meshkat M. The evaluation of food allergy on behavior in autistic children. *Rep Biochem Mol Biol* 2012;1(1):37-42.
20. Roessler P. Aspectos generales de la alergia alimentaria (AA). *Contacto Científico*. 2013;3(4). ISSN 0719-045X. Disponible en: <<http://contactocientifico.alemana.cl/ojs/index.php/cc/article/view/125>>. Fecha de acceso: 05 nov. 2018
21. Mariño A, Sarraquigne M, López K, Boudet R, Gervasoni ME, Bandín G, et al. Alergia alimentaria en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(Supl 1): S1-S19.
22. 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.
23. Thulasi V, Steer R, Monteiro I and Ming X. Overall severities of gastrointestinal symptoms in pediatric outpatients with and without autism spectrum disorder. *Autism* 2019;23(2):524-530.
24. De Magistris L, Familiari V, Pascotto A, Sapone A, Frolli A, Iardino P, et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51(4):418-424.
25. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary—Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139 (4):1111-1126.
26. Heyman M. Gut barrier dysfunction in food allergy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 17:1279–1285.
27. Samadi N, Klems M, Untersmayr E. The role of gastrointestinal permeability in food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121(2):168–173.
28. Asero R, Piantanida M, Pinter E, Pravettoni V. The clinical relevance of lipid transfer protein. *Clin Exp Allergy* 2018;48(1):6–12
29. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre Alergias Alimentarias. *Revista del Comité Científico* N° 5. 2007 Disponible en: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/evaluacion_riegos/informes_comite/ALERGIAS_ALIMENTARIAS.pdf [consultado en: diciembre 2017]
30. Sánchez-López J, Tordesillas L, Diaz-Perales, Pascal M, Rueda M, Muñoz-Cano R, et al. Lipid transfer protein: a link between food and respiratory allergy. *Clinical and Translational Allergy* 2013;3 (Suppl 3):P58
31. Adams J, Audhya T, Geis E, Gehn E, Fimbres V, Pollard E, et al. Comprehensive Nutritional and Dietary Intervention for Autism Spectrum Disorder—A Randomized, Controlled 12-Month Trial. *Nutrients* 2018;10(3):369.
32. Dosman VC, Adams D, Wudel B, Vogels L, Turner J, Vohra S. Complementary, holistic, and integrative medicine: autism spectrum disorder and gluten- and casein - free diet. *Pediatr Rev* 2013; 34:36-41
33. Whiteley P, Knivsberg P, Seim A, Reichelt K, Todd L, Carr K, et al. Gluten- and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions. *Front Hum Neurosci* 2012; 6: 344. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2012.00344/full>. [consultado en: abril 2017].
34. Rachel P. The Natural History of IgE-Mediated Food Allergy: Can Skin Prick Tests and Serum-Specific IgE Predict the Resolution of Food Allergy? *Int J Environ Res Public Health* 2013;10:5039-5061.
35. Barbara G, Wang B, Stanghellini V, de Giorgio R, Cremon C, Di Nardo G, et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007;132(1):26-37.