





"Nuestra misión es proveer evidencia de que el autismo es un conjunto de síntomas causados por una enfermedad médica."

Fundación Stop Calling It Autism!

"Estamos demostrando una relación directa entre los trastornos psiquiátricos yel sistema inmunológico"

El Genetista Ganador del Premio Nobel Mario Capecchi (2010)

"Nuestros hallazgos refuerzan la teoría de que la respuesta inmune en el cerebro está implicada en el autismo"

Johns Hopkins Facultad de Medicina (2004)



Protocolo de Tratamiento Médico para el Autismo de SCIA







Edición General

Dirección: PO Box 155728, Fort Worth, Texas 76155

Fax: 1(888)SCIA-123 ó 1(888)724-2123

Email: scia@stopcallingitautism.org

Web: http://www.stopcallingitautism.org

Los Profesionales Médicos pueden obtener una copia de la edición profesional del Protocolo de Tratamiento para el Autismode SCIA de forma gratuita al unirse al grupo de médicos de SCIA. Para más información, visite la página de <u>SCIA para médicos</u> en el sitio web de SCIA.



PO Box 155728, Fort Worth, Texas 76155

fax: 1(888)724-2123

email: scia@stopcallingitautism.org

web: www.stopcallingitautism.org/espanol

Protocolo de Tratamiento Médico para el Autismo SCIA

Índice

| Introducción al Protocolo de Tratamiento Médico de SCIA | |
|---|----|
| Diagrama del Proceso de la Enfermedad del Autismo | |
| Protocolo del Tratamiento Médico | |
| Diagnóstico | |
| Códigos de Diagnóstico ICD-9 | |
| Presentación Clínica | |
| Pruebas de Laboratorio Rutinarias | |
| Instrucciones para el tratamiento | |
| Medicamentos, Suplementos y Detalles de la Dieta | |
| NSAIDs y Probióticos | |
| Inmunovir | |
| Dosis baja de Naltrexona (LDN) | |
| GamaSTAN S/D | |
| Antivirales | |
| Antifúngicos | |
| Dieta | |
| Multivitaminas | |
| Citas de Seguimiento | |
| Códigos de Pruebas de Laboratorio | |
| Antecedentes y Racional | |
| Microglía y su Rol en la Inflamación Cerebral | |
| Evidencia de Activación Astrocítica en el Cerebro en Autismo | 14 |
| Resultados de la Activación Microglial y Astrocítica Extendida | 15 |
| La Activación Microgial y Astrogliosis y su Efecto sobre la Conectividad en el Cerebro | 15 |
| Evidencia de Producción Elevada de Óxido Nítrico y Síntomas Médicos Relacionados en Autismo | |
| Evidencia de Conectividad Cerebral Anormal en TEA | |
| NSAIDs, Activación Microglial y Oxido Nítrico | 19 |

| Enteropatía de los Efectos de una Mezcla de Probióticos en Medicamentos Anti-inflamatorios N | 10- |
|--|-----|
| Esteroideos | 20 |
| Referencias | 22 |
| Evención de Responsabilidad Médica | 32 |



Introducción al Protocolo de Tratamiento Médico de SCIA

email: scia@stopcallingitautism.org web: www.stopcallingitautism.org/espanol

Recientemente, Mario Capecchi, un profesor distinguido de genética humana en la Escuela de Medicina de la Universidad de Utah y ganador del Premio Nobel del 2007 de Fisiología y Medicina, demostró evidencia de que existe una relación directa entre los trastornos psiquiátricos y el sistema inmunológico; específicamente, en las células llamadas microglía, las cuales provienen de la médula ósea. La microglía defiende el cerebro y la médula espinal, envolviendo y atacando los agentes infecciosos. Los hallazgos - publicados en la revista de investigación Cell - deberían inspirar a otros investigadores "a pensar en posibles nuevas terapias basadas en el tratamiento del sistema inmune para trastornos psiquiátricos", dice Capecchi (e Science News, 2010).

De hecho, varios estudios ahora proveen evidencia de que los niños con autismo sufren de un proceso neuroinflamatorio continuo en diferentes regiones del cerebro, que involucran la activación microglial (Pardo et al., 2005; Vargas et al, 2005; Zimmerman et al., 2005; Enstrom et al 2005). Las investigaciones también sugieren que la activación microglial puede provocar una pérdida de conexiones o conectividad reducida en el cerebro. La conectividad reducida en el cerebro ha sido reportada en muchos estudios en el autismo (Wass, 2010). Una forma de controlarla neuroinflamación es reduciendo o inhibiendo la activación microglial (Wood,2003). Además, una vez activada, la microglía libera grandes cantidades de óxido nítrico (NO) y superóxido como un mecanismo de ataque citotóxico (Colton and Gilbert 1987). Las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS y RNS) derivadas del NO y superóxido también pueden causar daño celular local cuando reaccionan con proteínas, lípidos y ácidos nucleicos (Valko et al. 2007). Estos químicos pueden dañar directamente las células y provocar la muerte celular neuronal.

A su vez, la activación microglial y los niveles elevados de óxido nítrico son asociados con muchos de los síntomas comunes médicos y neurológicos en el autismo, según se muestra en el diagrama del proceso de la enfermedad del autismo a continuación. Muchos de estos síntomas pueden ser tratados exitosamente al inhibir la activación microglial y al modular los niveles de óxido nítrico.

Los resultados de las investigaciones indican que los medicamentos anti-inflamatorios y no esteroideos (NSAIDs por sus siglas en Ingles) pueden ser utilizados para reducir de forma efectiva la neuroinflamación y la activación microglial. Los NSAIDs, en particular, el ibuprofeno, han demostrado que modulan la producción del óxido nítrico. Además, los informes anecdóticos han indicado que el tratamiento NSAID puede mejorar los síntomas del autismo. El protocolo del tratamiento médico de SCIA descrito en este documento ha sido diseñado para ayudar a inhibir la activación microglial, reducir la neuroinflamación, modular la producción de óxido nítrico, apoyar el sistema inmune y tratar las infecciones conocidas por causarla activación microglial. Estas áreas de tratamiento se muestran en el Diagrama del Proceso de la Enfermedad del Autismo en la siguiente sección.

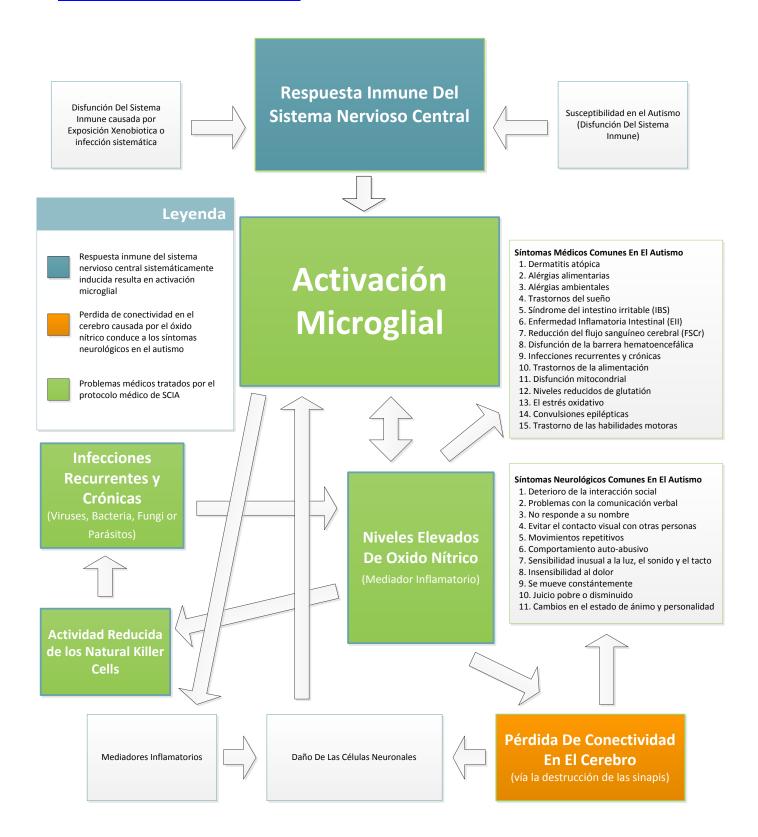
El protocolo de tratamiento médico de SCIA puede ser fácilmente utilizado como un complemento a las actuales intervenciones tempranas de comportamiento y desarrollo en un rol de apoyo. Al reducir la inflamación del cerebro y la activación microglial, los efectos neuro-destructivos de la inflamación crónica podrían reducirse y permitir que estas medidas de intervención temprana sean más efectivas, y últimamente, mejorar los resultados en el desarrollo.



Diagrama del Proceso de la Enfermedad del Autismo

email: scia@stopcallingitautism.org

web: www.stopcallingitautism.org/espanol





Protocolo del Tratamiento Médico

email: scia@stopcallingitautism.org web: www.stopcallingitautism.org/espanol

Diagnóstico

Autismo, Desorden Pervasivo del Desarrollo No Especificado (PDD-NOS, por sus siglas en inglés), Síndrome de Asperger

Códigos de Diagnóstico ICD-9

279.3 Deficiencia Inmune no especificada279.9 Trastorno no especificado del mecanismo inmune

Presentación Clínica

Trastornos del habla, trastornos de las habilidades motoras, trastornos del sueño, trastornos de comportamiento, interacción social deteriorada, comportamiento auto-abusivo, los trastornos del estado de ánimo, trastornos de integración sensorial, pérdida de la memoria, retos en la planificación y resolución de problemas, dificultades para realizar tareas familiares, confusión con el tiempo o lugar, dificultad para entender imágenes visuales y relaciones espaciales, juicio pobre o reducido, trastornos de la alimentación, trastorno obsesivo-compulsivo, alergias alimentarias o ambientales, dermatitis tópica, estreñimiento, diarrea crónica, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones crónicas y/o frecuentes (por ejemplo; levadura, virales, bacterianas o parasitarias) o epilepsia.

Pruebas de Laboratorio Rutinarias

Antes de comenzar el protocolo de tratamiento y después de cada seis semanas en adelante Pruebas de: Conteo Sanguíneo Completo (CBC, por sus siglas en inglés) y Panel Metabólico Comprensivo (CMP)

Antes de iniciar el protocolo de tratamiento y después de cada seis meses en adelante Panel 1 de subgrupo de linfocitos 1 (Panel inmune incluyendo el perfil de Células NK), ensayo del funcionamiento de las células NK, ensayo de inmunidad mediada por células, inmunoglobulinas A/E/G/M, Anticuerpos del virus del herpes humano 6 (IgG), anti-estreptolisina O(ASO), anticuerpos, anticuerpos del citomegalovirus (CMV), anticuerpos IgG, anticuerpos contra la rubéola (IgG), anticuerpos contra la papera (IgG), virus de Epstein Barr-EBV (IgG)

Los códigos para las pruebas de laboratorio mencionadas arriba se encuentran en la sección de <u>Códigos de</u> <u>Pruebas de Laboratorio</u>.

<u>Instrucciones para el tratamiento</u>

Nota: Siempre introduzca o remueva un medicamento o suplemento a la vez, a menos que se especifique lo contrario. Espere por lo menos dos semanas antes de introducir o cambiar cualquier medicamento o suplemento. Se recomienda que el paciente no esté tomando otras medicinas o suplementos mientras esté siendo tratado usando el Protocolo Médico de SCIA. Para detalles de cómo administrar los medicamentos o suplementos, refiérase a la edición de doctores de este documento. El doctor de su hijo(a) puede tener una copia libre de costo al registrarse en el grupo de doctores de SCIA. Para más detalles, visite el sitio de web de Stop Calling It Autism!

- 1 Introduzca los anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs, por sus siglas en inglés), probióticos, multivitaminas y la dieta
- 2 Introduzca los antivirales siete días después de terminar la primera ronda de NSAIDs
- 3 Introduzca los anti-fúngicos siete días después de que se hayan introducido los antivirales
- 4 Espere un mes antes de introducir el próximo medicamento
- 5 Introduzca el Inmunovir
- 6 Espere un mes antes de introducir el próximo medicamento
- 7 Introduzca el LDN, por sus siglas en inglés (*Pequeña Dosis de Naltrexona*)
- 8 Espere un mes antes de introducir el próximo suplemento
- 9 Introduzca el glutatión tópico (en crema)

Nota: Los Antibióticos y GamaSTAN® (inmunoglobulina) pueden ser recetados si el paciente lo requiere.

Medicamentos, Suplementos y Detalles de la Dieta

NSAIDs y Probióticos (inhiben la activación microglial y reducen los niveles de óxido nítrico).

El paciente debe comenzar con probióticos, 50 billones CFU (*Unidad Formadora de Colonias*) al levantarse en ayunas y 50 billones al acostarse. Cada semana, aumente la dosis de probióticos por 50 billones CFU al levantarse en ayunas y 50 billones al acostarse hasta alcanzar una dosis de 200 billones CFU tanto al levantarse en ayunas, como al acostarse.

| Ejemplo: | Al levantarse en ayunas | Al acostarse |
|-------------|-------------------------|------------------|
| 1ra semana: | 50 billones CFU | 50 billones CFU |
| 2da semana: | 100 billones CFU | 100 billones CFU |
| 3ra semana: | 150 billones CFU | 150 billones CFU |
| 4ta semana: | 200 billones CFU | 200 billones CFU |

Notas:

- 1. Los probióticos deben administrarse con el estómago vacío. El paciente no debe comer hasta 30 minutos después de la administración de los probióticos. Los probióticos deben tomarse diariamente.
- 2. Los NSAIDs (Ibuprofeno) deben darse estrictamente con comidas, asegúrese que el paciente haya ingerido la mayor cantidad de comida posible. El paciente debe tomar mucho líquido mientras se tomen los NSAIDs.

Probióticos recomendados

- 1. <u>Custom Probiotics D-Lactate free</u>
- 2. VSL#3

Preguntas y Respuestas sobre los Probióticos y los NSAIDs

1. ¿Por qué es importante tomar probióticos de alta potencia con los NSAIDs? Los probióticos trabajan colonizando el tracto gastrointestinal con cantidades óptimas y tipos de bacterias probióticas. Esas bacterias se adhieren a las paredes del tracto gastrointestinal y forman una barrera que protege la capa interior del intestino de las bacterias malas y otras sustancias tóxicas que pueden causar inflamación. Al utilizar una concentración alta de múltiples clases diferentes de bacterias benéficas específicamente seleccionadas, los probióticos recomendados producen una composición óptima de bacterias buenas, aliviando los síntomas gastrointestinales pre-existentes, mejorando la salud del tracto gastrointestinal y reduciendo cualquier efecto secundario gastrointestinal que los NSAIDs puedan causar.

Inmunovir (Inmunomodulador, restaura la inmunidad mediada por células, incrementa la actividad de las células NK y puede ser usado para los síntomas inducidos por los virus indicados en el <u>paquete de información</u> médica) haga click aquí para visitar la página web del producto.

La dosis será determinada basándose en el peso del paciente. La administración diaria debe dividirse uniformemente durante las horas en que se está levantado.

Duración del tratamiento: 90 días de tratamiento; 30 días de descanso.

Dosis baja de Naltrexona (LDN) (Mejora la función inmune y aumenta la actividad de las células NK) <u>Página Web del Producto</u>

Los LDNs pueden ser comprados en las farmacias listadas en la página web del producto.

Efectos secundarios

Los LDNs no suelen tener efectos secundarios. Ocasionalmente durante la primera semana que se está tomando, algunos pacientes se quejan de algunas dificultades para dormir. Esto raramente persiste después de la primera semana de tratamiento. En algunos casos, las personas con sensibilidad al **gluten** y a la **caseína** pueden experimentar síntomas de retraimiento; por ejemplo, irritabilidad, hiperactividad, cambios de comportamiento, si ellos están consumiendo comidas con estas proteínas. Se recomienda evitar completamente estas comidas en estas personas 3 o 4 semanas antes de empezar con el LDN y mientras se esté tomando este medicamento.

GamaSTAN S/D, Inmunoglobulina (Humana)-Intramuscular Información del Producto

Nota: Se recomienda GamaSTAN S/D para pacientes con deficiencia en inmunoglobulina G.

Nota: La jeringuilla debe ser de calibre 22.

Glutatión Tópica (Soporte del sistema inmune, antioxidante y protector celular).

Farmacias:

- •Wellness Pharmacy en Alabama (800) 227-2627
- •Kirkman Labs E-mail: sales@kirkmanlabs.com
- •McGuff Pharmacy in California, (877) 444-1133, Email: pharmacyanswers@mcguff.com

- •Lee Silsby Pharmacy in Ohio, (800) 918-8831, Email: info@leesilsby.com
- •Coastal Compounding Pharmacy en Georgia, (866) 354-5188, Email: mail@coastalcompounding.com

Antivirales (ayudan a tratar las infecciones de la familia de los herpes virus que contribuyen en la activación microglial)

Opción 1: Valtrex

Opción 2: Famvir

Opción 3: Aciclovir

Nota: Algunos niños puede que experimenten lo que se conoce como "die-off" cuando se introducen los antivirales por primera vez.

Antifúngicos (ayudan a tratar las infecciones producidas por la familia del virus del herpes que son conocidos por contribuir a la activación microglial)

Opción 1: Nizoral

Rotar a Diflucan después de 6 meses

Opción 2: Diflucan

Rotar a Nizoral después de 1 año

Nota: Algunos niños pueden experimentarlo que se conoce como "die-off" cuando se toman antifúngicos por primera vez.

Dieta (la eliminación de los alérgenos de la comida puede ayudar a reducir la sobre-estimulación del sistema inmune)

- 1. Eliminar los productos lácteos
- 2. Eliminar los productos de trigo
- 3. Evitar el azúcar
- 4. Eliminar las comidas rápidas (o preparadas)
- 5. Limitar todas las frutas que no sean limas, limones, arándanos secos, jugo de semillas de grosella negra
- 6. Usar una amplia variedad de proteínas de carne, verduras y ciertos granos sin gluten (quínoa, amaranto, mijo y alforfón)
- 7. Jugos de verduras para aumentar la disponibilidad de nutrientes

Multivitaminas

Multivitaminas de alta calidad (sin colorantes ni sabores artificiales)

Citas de Seguimiento

| Itilice la siguiente forma para la actu | ıalización del ¡ | paciente. | |
|--|------------------|-------------------------------------|--|
| Nombre del Paciente | | Fecha de Nacimiento | |
| Peso del Paciente | | | |
| | | | |
| Medicamentos Actuales | Dosis | Fecha de cambio de la última dosis | |
| | | | |
| | | | |
| Suplementos Actuales | Dosis | Fecha de cambio de la última dosis | |
| aprementos Actuales | Bosis | Techa de cambio de la dicinia desis | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| Positivos desde la última actualizaci | ón | | |
| Positivos desde la última actualizaci | ón | | |
| Positivos desde la última actualizacio | ón | | |
| | | | |
| Positivos desde la última actualizacion la company de la última actualizacion la company de la co | | | |
| | | | |
| | | | |
| legativos desde la última actualizad | | Describa, si fuese necesario | |
| legativos desde la última actualizad reguntas Tiene ojos brillantes? | ción | Describa, si fuese necesario | |
| legativos desde la última actualizado reguntas Tiene ojos brillantes? Tiene buen color de piel? | ción | Describa, si fuese necesario | |
| reguntas Tiene ojos brillantes? Tiene buen color de piel? Se ve saludable? | ción | Describa, si fuese necesario | |
| reguntas Tiene ojos brillantes? Tiene buen color de piel? Se ve saludable? Está más centrado? | ción | Describa, si fuese necesario | |
| Preguntas Tiene ojos brillantes? Tiene buen color de piel? Se ve saludable? Está más centrado? Sigue la dieta recomendada? | ción | Describa, si fuese necesario | |
| reguntas Tiene ojos brillantes? Tiene buen color de piel? Se ve saludable? Está más centrado? | ción | Describa, si fuese necesario | |
| reguntas Tiene ojos brillantes? Tiene buen color de piel? Se ve saludable? Está más centrado? Sigue la dieta recomendada? | ción | Describa, si fuese necesario | |



Códigos de Pruebas de Laboratorio

email: scia@stopcallingitautism.org web: www.stopcallingitautism.org/espanol

Nota: Los laboratorios Quest Diagnostics y LabCorp fueron utilizados como referencias para así ayudar a los médicos a identificar las pruebas de laboratorio. El médico o el paciente puede escoger un laboratorio diferente que ofrezca las pruebas de laboratorio listadas a continuación.



| Códigos de Pruebas de Laboratorio de | | |
|--------------------------------------|---|--|
| | Quest Diagnostics | |
| 6399 | Complete Blood Count (CBC) | |
| 10231 | Comprehensive Metabolic Panel | |
| 7197 | Immune Panel (Lymphocyte Subset Panel 1) | |
| 34184 | Natural Killer Cell Functional Assay | |
| 15435 | Immune Cell Function (Cell Mediated | |
| | Immunity Assay) | |
| 809 | Sedimentation Rate (ESR) | |
| 4420 | C-Reactive Protein, Quantitative | |
| 7083,542 | Quantatative Immunoglobulins (IGG, IGA, IGM, IGE) | |
| 30666 | Herpes Simplex Virus Types 1 & 2, IgG | |
| 34282 | Human Herpesvirus 6 Antibodies, IgG | |
| 403 | Cytomegalovirus (CMV) Antibodies, IgG | |
| 6421 | Epstein-Barr Virus Antibody Panel | |
| 964 | Measles Antibodies, IgG | |
| 8624 | Mumps Antibodies, IgG | |
| 10268 | Rubella Antibodies, IgG | |
| 265 | Anti-Streptolysin O Antibody (ASO) | |



| Códigos de Pruebas de Laboratorio | | |
|-----------------------------------|---------------------------------------|--|
| | de LabCorp | |
| 005009 | CBC With Differential | |
| 322000 | Comprehensive Metabolic Panel | |
| 505370 | T- and B-Lymphocyte/NK Cell Profile | |
| 910032 | Natural Killer Cell Functional Assay | |
| | | |
| | | |
| 005215 | Sedimentation Rate-Westergren | |
| 006627 | C-Reactive Protein, Quantitative | |
| 002295 | Immunoglobulins A/E/G/M, Serum | |
| | | |
| 164905 | Herpes Simplex Virus Types 1 & 2, IgG | |
| 161075 | Human Herpesvirus 6 Antibodies, IgG | |
| 006494 | Cytomegalovirus (CMV) Antibodies, IgG | |
| 096230 | Epstein-Barr Virus (EBV), IgG | |
| 096560 | Rubeola Antibodies, IgG | |
| 096552 | Mumps Antibodies, IgG | |
| 006197 | Rubella Antibodies, IgG | |
| 006031 | Antistreptolysin O (ASO) Antibodies | |



Antecedentes y Racional

email: scia@stopcallingitautism.org

web: www.stopcallingitautism.org/espanol

Evidencia de Inflamación del Cerebro en Autismo

Recientemente, Mario Capecchi, un profesor distinguido de genética humana en la Escuela de Medicina de la Universidad de Utah y ganador del Premio Nobel del 2007 de Fisiología y Medicina, demostró evidencia de que existe una relación directa entre los trastornos psiquiátricos y el sistema inmunológico; específicamente, en las células llamadas microglía, las cuales provienen de la médula ósea. La microglía defiende el cerebro y la médula espinal, envolviendo y atacando agentes infecciosos. Los hallazgos - publicados en la revista de investigación *Cell* - deberían inspirar a otros investigadores "a pensar en posibles nuevas terapias basadas en el tratamiento del sistema inmune para trastornos psiquiátricos", dice Capecchi (e Science News, 2010). Igualmente importante, un estudio de la Escuela de Medicina de la Universidad Johns Hopkins encontró evidencia de activación microglial en personas con autismo (Pardo et al., 2005).

De hecho, varios estudios ahora proveen evidencia de que los niños con autismo sufren de un proceso neuroinflamatorio continuo en diferentes regiones del cerebro, el cual es causado por la activación microglial (Pardo et al., 2005; Vargas et al, 2005; Zimmerman et al., 2005; Enstrom et al 2005). Esta evidencia de neuroinflamación incluye la microglía activada y astrocitos encontrados en tejido cerebral post mortem (Pardo et al., 2005; Vargas et al., 205; Morgan et al., 2010) y en perfiles de citocinas pro-inflamatorios e irregulares en el cerebro y el fluido cerebroespinal en niños con Trastorno del Espectro Autista (Zimmerman et al., 2005; Vargas et al., 2005; Chez et al., 2007). La neuroinflamación, en general, se caracteriza por la reactividad de las células microgliales y astrocitos, la activación del óxido nítrico sintasa inducible (i-NOS) y el aumento de la expresión y/o liberación de citocinas y quimiocinas (Tschudi Monnet et al, 2011). Según señaló Herbert (2005) en su revisión de las anomalías cerebrales en el Trastorno de Espectro Autista, el cerebro autista no simplemente está conectado de forma diferente, sino que la neuroinflamación es una parte de la patología en el autismo desde la niñez hasta la etapa adulta. Además, varios estudios han encontrado que la microglía activada se inclina más a destruir una sinapsis (conexión entre neuronas) (Majewska et al. 2010; Tremblay et al. 2010). Las personas que padecen trastornos neurológicos causados por la activación microglial exhiben pérdida significativa de sinapsis cortical (Lue LF et al. 1996; Brachova L et al. 1996; Civin WH et al. 1996; Rogers J. et al. 1996).

También, una vez se activa la microglía, esta libera grandes cantidades de óxido nítrico (NO) y superóxido como un mecanismo de ataque citotóxico (Colton and Gilbert 1987). Las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS y RNS) derivadas del NO y superóxido también puede causar daño celular local cuando reaccionan con proteínas, lípidos y ácidos nucleicos (Valko et al., 2007). Estos químicos pueden directamente dañar las células y conducir a la muerte de células neuronales.

Evidencia de Activación Microglial en Autismo

Dos estudios post-mortem han demostrado la activación microglial en TEA (Trastorno del Espectro Autista). Primero, Vargas et al (2005) examinaron el tejido cerebral y fluido cerebroespinal (CSF) en personas con autismo. Para los estudios morfológicos, se obtuvieron tejidos cerebrales del cerebelo, mitad-frontal y giro cingulado en la autopsia de once pacientes con autismo. El tejido fresco-congelado de siete pacientes y el fluido cerebroespinal de seis pacientes vivos con autismo fueron usados para perfilar la proteína de citocina. Los autores encontraron un proceso neuroinflamatorio activo en la corteza cerebral, sustancia blanca; (y en notablemente, en el cerebelo de pacientes con autismo), con una marcada activación de la microglía y astroglia. Los autores manifestaron que el fluido cerebroespinal (CSF) mostró un perfil pro-inflamatorio único de citocinas. Los autores revelaron que el patrón de los hallazgos celulares y proteínas sugiere que el sistema inmune del cerebro (anomalías no inmunes desde fuera el cerebro) y que el proceso de neuroinflamación aparenta ser un mecanismo constante y crónico de disfunción en el Sistema Nervioso Central (CNS).

Más tarde, Morgan et al (2010) examinaron la corteza prefrontal dorsolateral de casos masculinos con autismo (n = 13) y casos de control (n = 9) y encontraron activación microglial y mayor densidad microglial en la corteza prefrontal dorsolateral en aquellos con autismo. También notaron un proceso de retracción y engrosamiento y extensión de filopodios (proyecciones pequeñas enviadas desde una célula migrante en la dirección que se quiere mover) de los procesos. Los autores declararon que la microglía se activó notablemente en 5 de los 13 casos con autismo, incluyendo en 2 de los 3 menores de 6 y marginalmente activado en 4 adicionales de los 13 casos. Los autores manifestaron que debido a su presencia temprana, la activación microglial puede desempeñar un papel central en la patogénesis del cerebro de autismo.

Microglía y su Rol en la Inflamación Cerebral

La microglía, un tipo de célula glial, son los macrófagos residentes en el tejido del sistema nervioso central (CNS). Estas actúan como la primera y principal forma de defensa inmunológica activa en el cerebro y la médula espinal. Se detectan fácilmente dentro del CNS durante el desarrollo prenatal (embrionario) temprano y se encuentran en todas las regiones del cerebro adulto sano y la médula espinal. Ellas comprenden 10-15% de las células totales en el CNS (Carson et al. 2007). La microglía promueve la inflamación en los tejidos dañados o infectados y son importantes en mantener la homeostasis en regiones no infectadas.

La microglía se mueve alrededor, analizando el CNS por neuronas dañadas, placas, cuerpos extraños y agentes infecciosos. La microglía es rápidamente activada por una amplia gama de insultos neuropatológicos y cambios (Owen & Matthews, 2011). La microglía puede ser activada por: (1) cambios en los niveles de potasio extracelular (incluso cambios pequeños), (2) patógenos/infección (por ejemplo; bacterias, virus), (3) lesiones (por ejemplo; neuronas dañadas), (4) isquemia, (5) inflamación, (6) Lipopolisacárido (LPS) (el principal componente de la membrana externa que recubre la pared celular de la bacteria Gramnegativa), (7) beta amiloide (encontrado en cerebros de pacientes con Alzheimer y TEA) y (8) varias toxinas (Lull & bloque2010; Madera, 2003; Smith et al, 2011; Sokol et al., 2006; Ding et al., 1997; Sankarapandi et al., 1998; Possel et al., 2000).

Es importante señalar que la microglía puede activarse por inflamación e infección cerebral, así como por la infección y la inflamación sistémica (Teeling & Perry, 2009). Según descrito por Jang y Johnson (2010), las células asociadas con el sistema inmune innato periférico (por ejemplo; los macrófagos y monocitos) producen inflamación de citocinas; tales como la interleucina (IL) - 1b, IL-6 y factor de necrosis tumoral - un (TNF-a) que facilitan la comunicación entre la periferia y el cerebro durante la infección. Ellos afirmaron que aunque existe evidencia clara de que las citocinas inflamatorias pueden ser activamente transportadas de la sangre en el cerebro, (Gutiérrez et al., 1993; Bancos & Kastin, 1991; Bancos et al., 1994, 1995) las citocinas periféricas no necesitan entrar en el cerebro para

Versión 1.0

provocar cambios de comportamiento. Esto es debido a que los estímulos inflamatorios en la periferia (por ejemplo; LPS y citocinas inflamatorias) inducen las transcripciones de IL-1b, IL-6 y TNF-a en áreas discretas del cerebro (Ban et al., 1992; Laye et al., 1994).

La microglía actúa como un mediador celular importante del proceso neuroinflamatorio y se asocia con la patogénesis de muchas enfermedades y trastornos neurodegenerativas e inflamatorias del cerebro; tales como el Alzheimer, Parkinson, ataque cerebrovascular, lesión de la médula espinal, encefalitis y esclerosis múltiple (Ginhoux et al 2010; Carson et al 2007). La microglía está implicada en la aparición y en el aumento del proceso inflamatorio, así como en la protección y regeneración de neuronas lesionadas (Carson et al., 2008, 2007; Melchior et al., 2006; Butovsky et al., 2006). Su rol es fundamental en la neuroinflamación aguda y crónica (Streit and Xue 2009; Streit et al. 2004). Según Carson et al. (2007), los ensayos in vitro de función microglial han demostrado que pueden adquirir funciones neurotóxicas o neuroprotectoras.

Los efectos neurotóxicos de la microglía se producen en diferentes formas. Una, la microglía puede liberar una variedad de sustancias citotóxicas; tales como, las proteasas, las cuales cuando son secretadas por la microglía catabolizan proteínas específicas que causan daño celular directo. La microglía también puede perjudicar a las neuronas a través de procesos mediadores por el receptor NMDA ya sea secretando glutamano y aspartato. La secreción citotóxica está dirigida a destruir las neuronas infectadas, virus y bacterias, sin embargo, la secreción citotóxica también puede causar grandes cantidades de daños neuronales colaterales (Gehrmann et al., 1995).

También, una vez activado, la microglía libera grandes cantidades de óxido nítrico (NO) y superóxido como un mecanismo de ataque citotóxico (Colton y Gilbert 1987). Las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS yRNS) derivadas del NO y superóxido también puede causar daño celular local ya sea reaccionando con proteínas, lípidos y ácidos nucleicos (Valko et al., 2007). Estos químicos pueden directamente dañar las células y conducir a la muerte de células neuronales.

Evidencia de Activación Astrocítica en el Cerebro en Autismo

Las respuestas inflamatorias en el cerebro son principalmente mediadas por la microglía, pero evidencia creciente sugiere una importancia crucial de los astrocitos (Guerra et al, 2011). La evidencia demuestra que junto con la activación microglial, también hay activación astrocítica en el autismo. Primero, los astrocitos activados se encuentran en el tejido cerebral de post mortem en TEA (Pardo et al., 2005). La activación astrocítica es también evidenciada por la elevación de la proteína fibrilar acídica de la glia (GFAP) en el cerebro y en la médula espinal de los pacientes con TEA. Cuando astrocitos llegan a ser proliferativos e hipertróficos, ellos acentúan la expresión de GFAP (Stichel & Muller, 1998). De este modo, el GFAP es un biomarcador de la activación astrocítica.

Numerosos estudios han demostrado que los niveles de GFAP se incrementan en el autismo. Un reporte de autopsia por Bailey et al. (1998), por ejemplo; encontró que la pérdida de células de Purkinje en TEA fue a veces acompañada por gliosis y un aumento de GFAP.

Un estudio por Ahlsen et al (1993) examinó los niveles de GFAP en el fluido cerebroespinal de niños con autismo y encontró que su GFAP promedio fue tres veces mayor que en el grupo control. Los autores manifestaron que los resultados podrían implicar la gliosis y el daño cerebral no especificado en los niños con autismo. Laurence y Fatime (2005) examinaron los niveles de GFAP en la corteza del cerebelo, frontal, y parietal usando especímenes postmortem de niños contemporáneos autistas y de control. El GFAP se elevó significativamente en todas las tres áreas del cerebro. Los autores declararon que la GFAP elevada confirma la activación microglial y astroglial en autismo e indica gliosis, lesiones reactivas y procesos de migración neurológica perturbada.

Rosengren et al (1992) también encontraron que los niveles de GFAP en fluido cerebroespinal en niños con autismo fueron superiores a los de los niños control-normal del mismo rango de edad. Los autores manifestaron que los altos niveles de GFAP en combinación con concentraciones normales de proteína S-100 en el fluido cerebroespinal indican astrogliosis reactiva en el sistema nervioso central.

Y, Fatemi et al (2008) investigaron si dos marcadores astrocíticos, Acuaporina 4 y conexina 43, son alterados en el área 40 de Brodmann (BA40, corteza parietal), área 9 de Brodmann (BA9, corteza frontal superior) y el cerebelo en cerebros de personas contemporáneas, tanto autistas como de control. Los autores informaron que los hallazgos demuestran cambios significativos en los dos marcadores astrocíticos en los cerebros de personas con autismo.

Resultados de la Activación Microglial y Astrocítica Extendida

Cuando la microglía permanece activada durante un período prolongado, la producción de mediadores es sostenida más de lo usual. Este aumento de mediadores contribuye a la pérdida de conexiones sinápticas y muerte neuronal (Wood, 2003). Streit et al. (2004) manifiestan que en el caso de neuroinflamación crónica, los efectos nocivos de la activación de la microglía y astrocítica pueden contribuir a y expandir la neurodestrucción inicial, de este modo, se mantiene y empeora el proceso de la enfermedad a través de sus acciones. La neuroinflamación generalmente se refiere a lesiones más crónicas y sostenidas cuando las respuestas de las células microgliales contribuyen a y expanden los efectos neurodestructivos, empeorando el proceso de la enfermedad (Streita, 2006). Como resultado, la respuesta inflamatoria crónica puede resultar en daños neuronales a gran escala según la microglía hace estragos en el cerebro en un intento por destruir la infección invasora (Streita 2006). Smith et al. (2011) declararon que la evidencia indica que la activación microglial crónica contribuye a los trastornos neurodegenerativos de desarrollo y progreso.

La evidencia sugiere que el daño neural colateral puede implicar pérdida de conexiones en el cerebro (Gehrmann et al., 1995). Este tema es discutido más ampliamente las próximas secciones.

La Activación Microgial y Astrogliosis y su Efecto sobre la Conectividad en el Cerebro

En una revisión reciente por Colangelo et al (2011), se explicó la relación entre la activación microglial y la pérdida de conexiones en el cerebro. Según Colangelo et al (2011) porque las células gliales desempeñan un papel irremplazable en la homeostasis cerebral y plasticidad sináptica, los cambios de los astrocitos y células microgliales después de insultos traumáticos o tóxicos al sistema nervioso central (es decir, gliosis reactiva) perturban las complejas redes neura-gliales que son fundamentales para la homeostasis y conexiones dentro de los circuitos cerebrales. La participación de la glía en las enfermedades neurodegenerativas puede interrumpir la conectividad dentro de los circuitos cerebrales, ya sea, afectando el contacto neuronal-neuronal, neuronal-glial, y glial- glial (Heneka et al., 2010). Además, la activación microglial juega un papel importante en la inhibición de la regeneración del axón tras una lesión (Kitayama et al., 2011).

Barger y Basile (2001) encontraron en su investigación quela microglía activada causa la degeneración sináptica y muerte neuronal, en última instancia, afectando la conectividad. La baja-conectividad encontrada en el autismo será discutida en una sección más adelante.

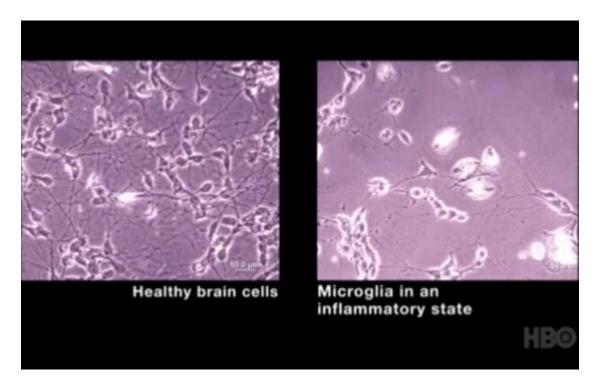


Figura 1: Esta figura muestra la pérdida de conectividad en el cerebro como resultado de la activación microglial.

Cortesía del Dr. Joseph Rogers, Sun Banner Health Research Institute

Evidencia de Producción Elevada de Óxido Nítrico y Síntomas Médicos Relacionados en Autismo

Una vez activado, la microglía libera grandes cantidades de óxido nítrico (**NO**) y superóxido como un mecanismo de ataque citotóxico (Colton y Gilbert, 1987). Las especies de oxígeno y nitrógeno reactivas (ROS y RNS) derivadas del **NO** y superóxido también puede causar daño celular local al reaccionar con proteínas, lípidos y ácidos nucleicos (Valko et al. 2007). Estos químicos pueden directamente dañar las células y conducir a la muerte de células neuronales.

D Janigro, GA West, TS Nguyen and HR Winn (1994) sugirieron el rol del **NO** en la regulación de la función de la barrera-cerebro-sangre. Ellos también declararon que el **NO** ha demostrado también que modula los canales iónicos en células excitables, afectando así el disparo neuronal.

Estudios recientes sobre la circulación cerebral han provisto evidencia de que el flujo sanguíneo cerebral es estropeado por la baja en la formación de **NO** de las células endoteliales, nervios nitrérgicos autonómicos o las neuronas del cerebro y también, por el aumento de la producción de especies reactivas del oxígeno (**ROS**). La interacción de **ROS-NO** es un tópico importante en la discusión sobre la viabilidad de las células y el flujo sanguíneo en el cerebro (Toda N et al., 2009 Ayajiki K et al., 2009 Okamura T. et al.,2009). Existe evidencia de que se encuentra una reducción global estadísticamente significativa del flujo sanguíneo cerebral (CBF) en niños autistas (Burroni et al., 2008).

En una revisión de Ashutosh et al., (2000), se demostró que el aumento en el **NO** exhalado acompaña una inflamación eosinofílica y se correlaciona con otros índices de inflamación en el asma. El **NO** exhalado aumenta durante la exacerbación y disminuye con la recuperación de pacientes con asma. Yates et al., (2001) también reportaron que el asma se caracteriza por la inflamación crónica de la vía respiratoria y un aumento en la síntesis de **NO** y otras sustancias altamente reactivas y tóxicas (especies de oxígeno reactivas). Las citocinas pro-inflamatorias como la TNFalpha y IL-1beta son secretadas con el asma y resultan en el reclutamiento de células inflamatorias, pero

también inducen las sintasas de óxido nítrico independientes de calcio-calmodulina (iNOS, en inglés) y perpetúan la respuesta inflamatoria dentro de la vía respiratoria. El óxido nítrico lo libera varias células pulmonares incluyendo las células epiteliales, eosinófilos y macrófagos, y se ha demostrado que el oxido nítrico aumenta en condiciones asociadas con la inflamación en la vía respiratoria, como el asma y las infecciones virales.

Se ha sugerido que el óxido nítrico (**NO**) tiene un rol destacado en el eczema, las alergias a los alimentos y la inflamación de los intestinos. El eczema se caracteriza por la inflamación de la piel y se asocia comúnmente con las alergias a los alimentos. Los resultados de un estudio por (Devenney et al., 2010; Norrman et al., 2010; Forslund et al., 2010; Fälth-Magnusson et al., 2010 y Sundqvist et al., 2010) pudo apoyar estudios anteriores que señalan que la homeóstasis de los radicales de nitrógeno es perturbada en el eczema en la niñez.

El colon inflamado (IBD en inglés) y el Síndrome de Colon Irritable (IBS en inglés) son enfermedades crónicas que causan la inflamación de los intestinos. Los síntomas más comunes de IBS son dolor abdominal o malestar que a menudo resulta en calambres, sensación de plenitud, gases, diarrea y/o estreñimiento. Calatayud et al., 2001; Barrachina et al., 2001 y Esplugues et al., 2001 explicaron que la expresión de iNOS exagerada o descontrolada por si misma puede ser perjudicial para el tracto gastrointestinal. En una revisión por (Dijkstra et al., 2004; van Goor et al., 2004; Jansen et al., 2004 y Moshage et al., 2004), se explicó que grandes cantidades de NO pueden incrementar la permeabilidad del intestino y provocar una apoptosis. En un estudio de Reinders et al., 2005se descubrió que el NO está bajo en personas saludables del grupo de control (mediana, 45; percentila de 25-75, 34-64 partes por billón [ppb]), y las variaciones a través del tiempo eran mínimas. En los pacientes con IBS se observó un leve aumento del NO (150, 53-200 ppb; P < .001), mientras que los pacientes con IBD activa o colitis colágena tenían niveles considerablemente mayores de NO. El óxido nítrico (NO) en el recto se correlacionó con el IBD activo y la colitis colágena y disminuyó marcadamente en los pacientes con IBD que respondían al tratamiento antiinflamatorio. Adams et al. (2011) encontraron que existe una correlación fuerte entre los síntomas gastrointestinales y el autismo severo, lo cual indica que los niños/as con autismo más severo tienen una mayor posibilidad de sufrir síntomas gastrointestinales más graves, y viceversa. Es posible que los síntomas del autismo sean agravados e incluso en forma parcial debido a problemas gastrointestinales subyacentes.

En el estudio de Heales et al. (1996) se examinó la actividad de la sintasa del glutatión y el óxido nítrico del cerebro. Ellos encontraron que la pérdida de glutatión estaba acompañada por un aumento significativo de la actividad sintasa del oxido nítrico en el cerebro de hasta un 55%. El agotamiento de glutatión en las neuronas cultivadas, aproximadamente un 90%, llevó a un aumento significativo del 67% en la actividad de la sintasa de oxido nítrico, al observarse por la formación de nitrito y la muerte celular. Se concluye que el agotamiento del glutatión en las neuronas resulta en el aumento de la actividad de la sintasa de óxido nítrico. Muchos estudios muestran niveles bajos de plasma GSH en TEA (Geier et al., 2009) y las enzimas regeneradoras de glutatión reducidas (Al-Yafee et al., 2011).

También, se ha mostrado evidencia de que la disfunción mitocondrial puede ser inducida por niveles elevados de óxido nítrico (Stewart et al., 2003 y Heales et al., 2003). La producción excesiva del óxido nítrico (NO) se ha implicado en la patogénesis de varios desórdenes neurodegenerativos. El daño a la cadena de transporte del electrón de la mitocondria también ha sido implicado en estos desórdenes. El NO y su metabolito tóxico peroxinitrito (ONOO(-)) puede inhibir la cadena respiratoria de la mitocondria, produciendo fallas en los niveles de energía y en última instancia, la muerte celular. En un estudio reciente de Giulivi et al. (2010) se encontró que los niños(as) con autismo tienen una mayor probabilidad de sufrir una disfunción en las mitocondrias comparado con los niños(as) en desarrollo típico.

Un grupo de investigadores en la Universidad de Florencia, Italia, ofreció evidencia de las posibles acciones del óxido nítrico en la etiología de los desórdenes alimentarios (Vannacci et al. 2006). En este estudio, el nitrito del plasma y los niveles de cGMP fueron significativamente mayores en los pacientes con desórdenes alimentarios comparado con los grupos controles saludables. La puntuación de los Exámenes para Desórdenes Alimentarios también fueron significativamente mayores en los pacientes con desórdenes alimentarios comparado con los grupos controles. Además, en un estudio de investigación realizado por Coombs et al. (2010) se concluyó que aquellos que registran niveles más altos de sintomatología de los Desordenes Alimentarios (ED, en inglés) también reportaron niveles más altos de atención a los detalles y las dificultades en la comunicación asociadas con el TEA.

En un estudio de Kovács et al. (2009), los investigadores proponen que el aumento dependiente de NO en la transmisión sináptica es un factor clave para la iniciación de ataques (de apoplejía). Adicionalmente, el NO pudiese ejercer efectos a largo plazo en la epilepsia. La inhibición dependiente de NO en la actividad de la cadena de transporte del electrón de la mitocondria (Brown, 2001), la ruptura de los redes mitocondriales (Yuan et al., 2007), y el bloqueo del tráfico mitocondrial (Rintoul et al., 2006) pudiese contribuir a la insuficiencia metabólica según descrito por el hipocampo epiléptico (Kunz et al., 2000; Kann et al., 2005). En la presencia de superóxido, el NO aumenta el peroxinitrito altamente tóxico y de este modo, contribuye con el daño a radicales libres mediados después de la actividad epiléptica de larga duración (Kovács et al., 2002; Patel, 2004).

Evidencia de Conectividad Cerebral Anormal en TEA

Es aparente en muchos estudios que el TEA envuelve la pérdida de conexiones y redes neuronales de importancia crítica (Di Martino et al., 2011; Wass, 2011). La conectividad anormal, conexiones limitadas y una capacidad limitada de redes corticales para coordinar el procesamiento de información han sido sugeridas como críticos en el TEA, y presupone un déficit en la integración de la información en los niveles neurales y cognitivos. Además, se sugiere que las restricciones en la conectividad incluyen fuentes semejantes a una limitación en elancho de banda (Minshew and Keller, 2010; Just et al., 2007; Kana et al., 2009); lo cual puede disminuir la velocidad de la comunicación neuronal (D'Agati et al., 2010).

Existen muchos estudios que sugieren problemas con la conectividad en las personas con diagnóstico de TEA. Wass (2011) indicó que existe "evidencia convergente considerable que sugiere la ruptura de la conectividad en ASD". De su revisión de la literatura, él señala, que la evidencia indica ambas - la sobreconectividad local y la baja conectividad en distancia extendida, y que las rupturas aparentan ser más severas en las regiones corticales con desarrollo tardío.

Como resultado, la conectividad funcional entre las regiones de los cerebros de autistas se disminuye (Herbert et al. 2004, 2005, Herbert 2005). Por ejemplo, Damarla et al. (2010) investigaron la teoría de la baja conectividad cortical en el autismo al examinar las bases neurales del procesamiento visoespacial en el autismo altamente funcional. Utilizando una combinación de imágenes de resonancia magnéticas funcional, y de comportamiento, conectividad funcional y herramientas metodológicas morfométrica corpus-callosum, ellos encontraron que el grupo de autismo tenía una conectividad funcional más baja entre las áreas ejecutivas/memoria funcional de orden mayor y las regiones visoespaciales (entre el frontal y el parietaloccipital).

Ebisch et al. (2010), utilizaron las imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI), encontraron conectividad funcional reducida en el TEA, comparado con los grupos controles, entre la ínsula anterior y posterior y regiones especificas del cerebro que están envueltos en el procesamiento emocional y sensorial. Di Martino et al. (2011) encontraron que los niños con TEA tienen una conectividad funcional anormal entre casi todas las subregiones estriatales y la corteza límbica y asociativa heteromodal implicada en la fisiopatología del TEA (por ejemplo, el giro insular y temporal derecho superior).

Shukla et al. (2010) encontraron anomalías del tracto de fibra en el cuerpo calloso (lo que indica dificultades en la transferencia inter-hemisférica), en la cápsula interna y el pedúnculo del cerebelo medio y en todos los tres segmentos de la cápsula interna en TEA. Boger-Megiddo et al. (2006) también encontraron que los cuerpos callosos serán ajustados desproporcionadamente pequeños para un volumen cerebral mayor en el TEA. El análisis del subgrupo clínico de TEA reveló una reducción mayor en el callosum en los casos más severos de autismo. Just et al. (2007) descubrieron que las partes relevantes del cuerpo calloso, por medio del cual se comunican muchas de las áreas corticales activadas de forma bilateral, eran más pequeñas en el área de cruce seccional en los participantes autistas y que el tamaño del genu del cuerpo calloso estaba correlacionado con la conectividad funcional del frontalparietal.

El cerebelo está particularmente implicado en los déficits de conectividad de largo alcance, uno de los lugares más comunes de anomalía anatómica en el autismo (Belmonte et al, 2004; Courchesne, 1997; Courchesne y Pierce,

2002). La célula de Purkinje es la célula principal de producción en el cerebelo y su cantidad se disminuye en el TEA (Palmen et al., 2004).

NSAIDs, Activación Microglial y Oxido Nítrico

Una manera de controlar la neuro-inflamación es reduciendo o inhibiendo la activación microglial (Wood, 2003). El objetivo principal a nivel celular de los medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs por sus siglas en Ingles) se cree que es a través de la microglía. Esto se apoyado por la evidencia de que el número de activación microglial se reduce en un 65% en pacientes tomando NSAIDs (Wood, 2003).

Los medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs por sus siglas en Ingles) han probado ser efectivas en reducir el riesgo de la enfermedad de Alzheimer (AD), una enfermedad que así misma se presenta con activación microglial (Mrak, 2005). El tratamiento prolongado con NSAIDs reduce el riesgo de la enfermedad de Alzheimer en un 55%, retrasa el inicio de la enfermedad, atenúa la severidad de los síntomas y retrasa la pérdida de las habilidades cognitivas.

Según Bendlin et al. (2010), el uso de los medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs por sus siglas en Ingles) en seres humanos está asociada con diferencias cerebrales incluyendo la disminución del número de activación microglial. En animales, los NSAIDs están asociados con la reducción de la microglía, disminución de la sobrecarga amiloide, y preservación neuronal.

En las ratas de Wistar, por ejemplo, Jin et al. (2008), reportaron que la administración periferal del NSAID dexibuprofeno (S(+)-isomer ibuprofeno), el cual causa menos daño gástrico y tiene mejores efectos anti-inflamatorios que el ibuprofeno, reduce la activación microglial en la corteza y el hipocampo, y reduce la fosforilación de las señales-reguladoras extra-celulares de las quinasas en el hipocampo, las cuales han sido inducidas por una infusión crónica de lipopolisacárido (LPS) dentro del cuarto ventrículo de las ratas Wistar. Adicionalmente, ellos midieron los efectos del dexibuprofeno en alteraciones de la memoria funcional espacial inducidos por infusiones de LPS, fueron medidas con una prueba única "de tarea de pareo del lugar que corresponde en un laberinto de agua", el cual evaluó la memoria en relación a la información sobre lugares a través de retrasos variantes. De acuerdo a los autores, cuando se realizaba la tarea en el laberinto, las ratas con las infusiones de LPS presentaron deterioro de la memoria funcional espacial en forma relativa a las ratas con el fluido cerebroespinal artificial. La administración diaria de dexibuprofeno redujo el deterioro de la memoria funcional espacial inducida por la infusión crónica de LPS. Los autores declaran que los resultados indican que los tratamientos con NSAID usando dexibuprofeno atenúan significativamente el proceso que conduce a la patología asociada con la enfermedad de Alzheimer y que este proceso podría envolver la supresión de la activación microglial.

Wilkinson et al. (2010) examinaron los efectos del ibuprofeno en ratones R1.40 entrados en edad. Después de un tratamiento de 9 meses, los investigadores vieron una disminución de 90% en la acumulación de placa y una reducción similar en la activación microglial. Adicionalmente, el tratamiento de ibuprofeno redujo los niveles de peroxidación de los lípidos, nitración de la tirosina, y oxidación de las proteínas, demostrando un efecto dramático sobre el daño oxidativo *in vivo*. De acuerdo a los autores, la estimulación fibrilar beta-amiloide (Abeta) ha demostrado previamente que induce a la agrupación y la activación de la nicotinamide adenina dinucleotide fosfato (NADPH) oxidasa que conduce a la producción de superóxido a través de las cascadas de señalización en base quinasa tirosina. El tratamiento del ibuprofeno para la microglía o los monocitos en forma racémica o S-ibuprofeno inhibe la fosforilación de la tirosina Vay estimulada por Abeta, la agrupación de oxidasa NADPH, y la producción de superóxido. Interesantemente, ellos encontraron que el ibuprofeno actúa independientemente de la inhibición de ciclooxigenasa (COX) interrumpiendo las cascadas de señalización que llevan a la activación microglial NADPH oxidasa (NOX2), previniendo daño oxidativo y mejorando el despeje de placas en el cerebro.

La microglía inmuno-estimulada sirve de mediador en la neurotoxicidad a través del óxido nítrico (NO), óxidos de nitrógeno reactivo, el anión superóxido y sustancias similares a NMDA. Esto sugiere un rol novel del óxido nítrico producido por la microglía y los óxidos de nitrógeno reactivo como agentes neurotóxicos en los estados de las enfermedades neurodegenerativas (Boje et al., 1992).

El ibuprofeno ha demostrado in vitro que modula la producción del óxido nítrico (NO) (Vandivier et al. 1999). El tratamiento con ibuprofeno y otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs por sus siglas en Ingles) han sido reportadas que reducen la incidencia así como retrasa el progreso de la enfermedad de Alzheimer. Al entender el mecanismo de este efecto terapéutico se podría proporcionar una meta en el desarrollo de medicamentos las cuales podrían no tener los efectos secundarios observados con los NSAIDs. En adicción de inhibir la ciclooxigenasa (COX), los NSAIDs han demostrado recientemente que reducen la actividad sintasa inducible del óxido nítrico (iNOS).

Enteropatía de los Efectos de una Mezcla de Probióticos en Medicamentos Anti-inflamatorios **No-Esteroideos**

Los NSAIDs tienen efectos secundarios en el intestino y otros órganos, y algunos de estos efectos pueden ser serios (Hirschowitz, 1994; Montalto et al., 2010). Se ha demostrado que ningún NSAID ha de tener efectos secundarios potenciales y los efectos secundarios más serios son la perforación de las úlceras pépticas y del intestino y sangrado gastrointestinal (GI), de los cuales los NSAIDs pueden promover ambas lesiones ulcerosas y no ulcerosas en tanto el tracto intestinal superior como el inferior (por ejemplo, ambas dependientes o nodependientes del ácido) (Hirschowitz, 1994).

Sin embargo, la investigación muestra que el uso de los probióticos puede prevenir cualquier efecto secundario serio en el sistema gastrointestinal (GI) por el uso de NSAIDs. Montalto et al. (2010) por ejemplo, establecieron una hipótesis en su estudio en la cual los micro-organismos son necesarios para el desarrollo de las lesiones en el intestino delgado producidas por NSAIDs, entonces los probióticos podrían proteger contra la enteropatía producida por el uso de NSAIDs. Al entender que el ensayo de calprotectina fecal representa un método simple y práctico para el diagnóstico de la enteropatía producida por NSAIDs, los autores evaluaron el efecto de la mezcla de probióticos en comparación con el placebo en concentraciones de calprotectina fecal (FCCs) en personas saludables recibiendo indometacina (medicamento de tipo anti-inflamatorio no esteroideo). Montalto et al. (2010) condujo un estudio doble ciego, ensayo cruzado, de 20 voluntarios saludables que ingirieron una dosis diaria de la mezcla de probióticos (VSL#3) o placebo por 21 días. Desde el día 16 al día 19, a todas las personas se les administró 50 mg/diarios de indometacina. Los FCCs fueron medidos el día antes de comenzar la ingestión de los probióticos o placebo (TO), y cada día desde el día 15 al día 21. Durante la dosis con probióticos, la mediana de los FCCs fueron incrementados significantemente solamente el día 17 con respecto a los valores TO, mientras que durante la administración del placebo, los valores se incrementaron significativamente cada día desde el día 17 al día 21 con respecto a los valores TO. Montalto et al. (2010) concluyeron que el tratamiento con VSL#3 antes y durante la terapia de indometacina significantemente reduce los FCCs en personas saludables con respecto al placebo, sugiriendo que este enfoque podría ser útil en disminuir la inflamación intestinal inducida por indometacina.

Senol et al. (2011) examinaron los efectos de la mezcla de probióticos, incluyendo 13 bacterias diferentes, en la prevención de la lesión de la mucosa gastrointestinal inducida por la aspirina (aspirina es otro tipo de NSAID). Ellos reportaron que el pre-tratamiento de aspirina con la mezcla de probióticos redujo el resultado del daño gástrico inducido por la aspirina y la tendencia ejercida de la baja-regulación de las citocinas proinflamatorias producidas por la aspirina. Ellos también encontraron que la mezcla de probióticos aumentó la producción de IgA aproximadamente en unas 7.5 veces en el estómago, y significativamente redujo el aumento de malondialdehido (MDA) en la mucosa gástrica producida por la aspirina. Adicionalmente, el pre-tratamiento con la mezcla de probióticos alivió la reducción del conteo de células cebadas inducidas por la aspirina en la mucosa gástrica.

Estos hallazgos sobre el efecto protector de los probióticos en el uso de los NSAIDs han sido corroborados por varios otros estudios (Tursi et al., 2010; Watanabe et al., 2009; Gotteland et al., 2001). Esto puede deberse a que la ingestión de NSAIDs puede alterar la homeostasis de la flora intestinal e inducir el sobre crecimiento de algunas especies de bacterias, las cuales exacerban la lesión de la mucosa inducida por NSAIDs (Reuter et al., 1997; Satoh et al., 1983).

Versión 1.0



Referencias

email: scia@stopcallingitautism.org

web: www.stopcallingitautism.org/espanol

Ahlsen G, Rosengren L, Belfrage M, Palm A, Haglid K, Hamberger A, Gillberg, C (1993) Glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid of children with autism and other neuropsychiatric disorders. Biol Psychiat 33:734-743.

Ali S, Pimentel JD, Ma C. Naproxen-induced liver injury. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2011, 10(5):552-6.

Al-Qabandi M, Gorter JW, Rosenbaum P. Early autism detection: are we ready for routine screening? Pediatrics. 2011, 128(1):e211-7.

Aller R, De Luis DA, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M, Primo D, De La Fuente B, Gonzalez J. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011 Sep;15(9):1090-5.

Al-Yafee YA, Al-Ayadhi LY, Haq SH, El-Ansary AK. Novel metabolic biomarkers related to sulfur-dependent detoxification pathways in autistic patients of Saudi Arabia. BMC Neurol. 2011 Nov 4;11(1):139. [Epub ahead of print]

Aman, M., & Singh, N. (1986). Aberrant Behavior Checklist. New York: Slosson Educational Publications, Inc.

Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, Rutter M (1995) Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. Psychol Med 25:63-77.

Ban E, Haour F, Lenstra R. Brain interleukin 1 gene expression induced by peripheral lipopolysaccharide administration. Cytokine. 1992;4:48–54.

Banks WA, Kastin AJ. Blood to brain transport of interleukin links the immune and central nervous systems. Life Sci. 1991;48:PL117–PL121.

Banks WA, Kastin AJ, Broadwell RD. Passage of cytokines across the blood-brain barrier. Neuroimmunomodulation. 1995;2:241–248.

Banks WA, Kastin AJ, Ehrensing CA. Blood-borne interleukin-1 alpha is transported across the endothelial blood-spinal cord barrier of mice. J Physiol. 1994a;479:(Pt 2):257–264.

Banks WA, Kastin AJ, Gutierrez EG. Penetration of interleukin-6 across the murine blood-brain barrier. Neurosci Lett. 1994b;179:53–56.

Barger SW, Basile AS. Activation of microglia by secreted amyloid precursor protein evokes release of glutamate by cystine exchange and attenuates synaptic function. J Neurochem. 2001, 76(3):846-54.

Belmonte MK, Allen G, Beckel-Mitchener A, Boulanger LM, Carper RA, Webb SJ. Autism and abnormal development of brain connectivity. J Neurosci. 2004, 20;24(42):9228-31.

Bendlin BB, Newman LM, Ries ML, Puglielli L, Carlsson CM, Sager MA, Rowley HA, Gallagher CL, Willette AA, Alexander AL, Asthana S, Johnson SC. NSAIDs may protect against age-related brain atrophy. Front Aging Neurosci. 2010, 3;2. pii: 35.

Boger-Megiddo I, Shaw DW, Friedman SD, Sparks BF, Artru AA, Giedd JN, Dawson G, Dager SR. Cuerpo calloso morphometrics in young children with autism spectrum disorder. J Autism Dev Disord. 2006, 36(6):733-9.

Bolaños JP, Heales SJ, Land JM, Clark JB. Effect of peroxynitrite on the mitochondrial respiratory chain: differential susceptibility of neurones and astrocytes in primary culture. J Neurochem. 1995, 64(5):1965-72.

Butovsky O, et al. Induction and blockage of oligodendrogenesis by differently activated microglia in an animal model of multiple sclerosis. J. Clin. Investig. 2006;116:905–915.

Carson MJ, Crane J, Xie AX. Modeling CNS microglia: the quest to identify predictive models. Drug Discov Today Dis Models. 2008;5(1):19-25.

Carson MJ, Bilousova TV, Puntambekar SS, Melchior B, Doose JM, Ethell IM. A rose by any other name: the potential consequences of microglial heterogeneity during CNS health and disease. Neurotherapeutics. 2007;4:571–579.

Chatterjee S, Noack H, Possel H, Wolf G. Induction of nitric oxide synthesis lowers intracellular glutathione in microglia of primary glial cultures. Glia. 2000, 1;29(1):98-101.

Chlebowski, C., Green, J. A., Barton, M. L., & Fein, D. (2010). Using the Childhood Autism Rating Scale to Diagnose Autism Spectrum Disorders. Journal of Autism & Developmental Disorder, 40, 787-799.

Chez MG, Dowling T, Patel PB, Khanna P, Kominsky M. (2007) Elevation of tumor necrosis factor-alpha in cerebrospinal fluid of autistic children. Pediatr Neurol. Jun;36(6):361-5.

Colangelo AM, Cirillo G, Lavitrano ML, Alberghina L, Papa M. Targeting reactive astrogliosis by novel biotechnological strategies. Biotechnol Adv. 2011 Jul 5. [Epub ahead of print]

Colton CA, Gilbert DL. Production of superoxide anions by a CNS macrophage, the microglia. FEBS Lett. 1987, 223(2):284-8.

Courchesne E (1997) Brainstem, cerebellar and limbic neuroanatomical abnormalities in autism. Curr Opin Neurobiol 7: 269-278.

Courchesne E, Pierce K (2002) Autism. In: Encyclopedia of the human brain (Ramachandran VS, ed), pp 321-342. San Diego: Academic.

Damarla SR, Keller TA, Kana RK, Cherkassky VL, Williams DL, Minshew NJ, Just MA (2010) Cortical underconnectivity coupled with preserved visuospatial cognition in autism: Evidence from an fMRI study of an embedded figures task. Autism Res 3:273-279.

Dills R, Anderson LA, Pierce CA. The role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pediatric patients. Pharmacol Res. 2011 Sep 8. [Epub ahead of print]

Di Martino A, Biswal B, Sonuga-Barke EJ, Rotrosen J, Adler LA, Milham MP. Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry. 2008, 1;63(3):332-7.

Di Martino A, Kelly C, Grzadzinski R, Zuo XN, Mennes M, Mairena MA, Lord C, Castellanos FX, Milham MP. Aberrant striatal functional connectivity in children with autism. Biol Psychiatry. 2011, 1;69(9):847-56.

Eaves, R., & Milner, B. (1993). The criterion-related validity of the Childhood Autism Rating Scale and the Autism Behavior Checklist. Journal of Abnormal Child Psychology, 21(5), 481-491.

Ebisch SJ, Gallese V, Willems RM, Mantini D, Groen WB, Romani GL, Buitelaar JK, Bekkering H. Altered intrinsic functional connectivity of anterior and posterior insula regions in high-functioning participants with autism spectrum disorder. Hum Brain Mapp. 2011, 32(7):1013-28.

e! Science News article published: Thursday, May 27, 2010, Nobel winner ties mental illness to immune defect http://esciencenews.com/articles/2010/05/27/nobel.winner.ties.mental.illness.immune.defect

Enstrom AM, Lit L, Onore CE, Gregg JP, Hansen RL, Pessah IN, Hertz-Picciotto I, Van de Water JA, Pardo CA, Vargas DL, Zimmerman, AW (2005) Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. Int Rev Psychiatry. 17:485-495.

Enstrom AM, Lit L, Onore CE, Gregg JP, Hansen RL, Pessah IN, Hertz-Picciotto I, Van de Water JA, Sharp FR, Ashwood P. Altered gene expression and function of peripheral blood natural killer cells in children with autism. Brain Behav Immun. 2009, 23(1):124-33.

Eto I, Bandy, MD, and Butterworth, CE, Jr. Plasma and urinary levels of biopterin, neopterin, and related pterins and plasma levels of folate in infantile autism. Journal of Autism and Developmental Disorders. 1992, 22(2):295-308.

Evans T A, Siedlak S L, Lu L, Fu X, Wang Z, McGinnis W R, Fakhoury E, Castellani R J, Hazen S L, Walsh W J, Lewis AT, Salomon R G, Smith MA Perry G, Zhu X (2008) The autistic phenotype exhibits a remarkably localized modification of brain protein by products of free radical-induced lipid oxidation. Am J Biochem Biotechnol 4:61-72.

Fatemi SH, Folsom TD, Reutiman TJ, Lee S. Expression of astrocytic markers aquaporin 4 and connexin 43 is altered in brains of subjects with autism. Synapse. 2008 Jul;62(7):501-7.

Frazier TH, DiBaise JK, McClain CJ. Gut microbiota, intestinal permeability, obesity-induced inflammation, and liver injury. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2011,35(5 Suppl):14S-20S.

Garfin, D. G., McCallon, D., & Cox, R. (1988). Validity and reliability of the Childhood Autism Rating Scale with autistic adolescents. Journal of Autism and Developmental Disorders, 18, 367-378.

Gehrmann J, Matsumoto Y, Kreutzberg GW (1995). "Microglia: intrinsic immuneffector cell of the brain". Brain Research Reviews 20 (3):269–287.

Geier DA, Kern JK, Garver CR, Adams JB, Audhya T, Geier MR. A prospective study of transsulfuration biomarkers in autistic disorders. Neurochemical Research 2009, 34(2):386-93.

Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, Nand, S, See P, Gokhan S, Mehler MF, Conway SJ, Ng LG, Stanley ER, Samokhvalov IM, Merad M (2010) Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. Science 330:841-845.

Giulivi C, Zhang YF, Omanska-Klusek A, Ross-Inta C, Wong S, Hertz-Picciotto I, Tassone F, Pessah IN. Mitochondrial dysfunction in autism. JAMA. 2010, 1;304(21):2389-96.

Versión 1.0

Gotteland M, Cruchet S, Verbeke S. Effect of Lactobacillus ingestion on the gastrointestinal mucosal barrier alterations induced by indometacin in humans. Aliment Pharmacol Ther. 2001, 15(1):11-7.

Guerra MC, Tortorelli LS, Galland F, Da Ré C, Negri E, Engelke DS, Rodrigues L, Leite MC, Gonçalves CA. Lipopolysaccharide modulates astrocytic S100B secretion: a study in cerebrospinal fluid and astrocyte cultures from rats. J Neuroinflammation. 2011, 4;8:128.

Gutierrez EG, Banks WA, Kastin AJ. Murine tumor necrosis factor alpha is transported from blood to brain in the mouse. J Neuroimmunol. 1993;47:169–176.

Hathout AS, Mohamed SR, El-Nekeety AA, Hassan NS, Aly SE, Abdel-Wahhab MA. Ability of Lactobacillus casei and Lactobacillus reuteri to protect against oxidative stress in rats fed aflatoxins-contaminated diet. Toxicon. 2011, 58(2):179-86.

Harrison KC, Pheasant AE. Analysis of urinary pterins in autism. Biochem Soc Trans. 1995;23:603S.

Heneka MT, Rodríguez JJ, Verkhratsky A. Neuroglia in neurodegeneration. Brain Res Rev. 2010, 63(1-2):189-211.

Herbert MR, Ziegler DA, Makris N, Filipek PA, Kemper TL, Normandin JJ, Sanders HA, Kennedy DN, Caviness VS Jr (2004) Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. Ann Neurol 55:530-540.

Herbert MR, Ziegler DA, Deutsch CK, O'Brien LM, Kennedy DN, Filipek PA, Bakardjiev AI, Hodgson J, Takeoka M, Makris N, Caviness VS, Jr (2005) Brain asymmetries in autism and developmental language disorder: a nested whole-brain analysis. Brain 128:213-226

Herbert MR (2005) Large brains in autism: the challenge of pervasive abnormality. Neuroscientist 11:417-440.

Hirrlinger J, Gutterer JM, Kussmaul L, Hamprecht B, Dringen R. Microglial cells in culture express a prominent glutathione system for the defense against reactive oxygen species. Dev Neurosci. 2000, 22(5-6):384-92.

Hirschowitz BI. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract. Gastroenterologist. 1994, 2(3):207-23.

James, S. J., Melnyk, S., Jernigan, S., Cleves, M. A., Halsted, C. H., Wong, D. H., Cutler, P., Bock, K., Boris, M., Bradstreet, J. J., Baker, S. M., & Gaylor, D. W. (2006). James, J., Cutler P., Melnyk, S., Jernigan, S., Janak, L, Gaylor, D. W., and Neubrander, J. A. 2004. Metabolic biomarkers of oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. Am. J. Clin. Nutr. 80:1611-1617.

James SJ, Rose S, Melnyk S, Jernigan S, Blossom S, Pavliv O, Gaylor DW. Cellular and mitochondrial glutathione redox imbalance in lymphoblastoid cells derived from children with autism. FASEB J. 2009, 23(8):2374-83.

Jang S, Johnson RW. Can consuming flavonoids restore aging microglia to their youthful state? Nutrition Reviews®, 2010, 68(12):719–728.

Jarusiewicz B. (2002). Efficacy of neurofeedback for children in the autism spectrum: A pilot study. Journal of Neurotherapy, 2002, 6 (4);39-49.

Jin DQ, Sung JY, Hwang YK, Kwon KJ, Han SH, Min SS, Han JS. Dexibuprofen (S(+)-isomer ibuprofen) reduces microglial activation and impairments of spatial working memory induced by chronic lipopolysaccharide infusion. Pharmacol Biochem Behav. 2008, 89(3):404-11.

Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Kana RK, Minshew NJ. Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an FMRI study of an executive function task and cuerpo calloso morphometry. Cereb Cortex. 2007, 17(4):951-61.

Kana RK, Keller TA, Cherkassky VL, et al. Atypical frontal-posterior synchronization of Theory of Mind regions in autism during mental state attribution. Social Neuroscience. 2009;4:135–152.

Kadiiska MB, Gladen BC, Baird DD, Graham LB, Parker CE, Ames BN, Basu S, Fitzgerald GA, Lawson JA, Marnett LJ, Morrow JD, Murray DM, Plastaras J, Roberts LJ, Shigenaga MK, Sun J, Walter PB, Tomer KB, Barrett JC, and Mason RP. Biomarkers of Oxidative Stress Study: III. Effects of the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents Indomethacin and Meclofenamic acid on Measurements of Oxidative Products of Lipids in CCl4 Poisoning. Free Radic. Biol. Med. 38(6): 711-718, 2005.

Kern JK, Geier DA, Adams JB, Geier MR A Biomarker of mercury body-burden correlated with diagnostic domain specific clinical symptoms of autistic disorders. Biometals. 2010; 23 (6): 1043-1051.

Kern JK, Miller VS, Evans PA, Trivedi MH. Efficacy of porcine secretin in children with autism and pervasive developmental disorders. Journal of Autism and Developmental disorders, 2002;32(3):153-160.

Kigerl KA, Ankeny DP, Garg SK, Wei P, Guan Z, Lai W, McTigue DM, Banerjee R, Popovich PG. System x(c)(-) regulates microglia and macrophage glutamate excitotoxicity in vivo. Exp Neurol. 2011 Nov 4. [Epub ahead of print]

Kitayama M, Ueno M, Itakura T, Yamashita T. Activated microglia inhibit axonal growth through RGMa. PLoS One. 2011;6(9):e25234.

Laurence J A, Fatemi S H (2005) Glial fibrillary acidic protein is elevated in superior frontal, parietal and cerebellar cortices of autistic subjects. Cerebellum 4:206-210.

Laye S, Parnet P, Goujon E, Dantzer R. Peripheral administration of lipopolysaccharide induces the expression of cytokine transcripts in the brain and pituitary of mice. Brain Res Mol Brain Res. 1994;27:157–162.

Lee RH, Mills EA, Schwartz N, Bell MR, Deeg KE, Ruthazer ES, Marsh-Armstrong N, Aizenman CD. Neurodevelopmental effects of chronic exposure to elevated levels of pro-inflammatory cytokines in a developing visual system. Neural Dev. 2010, 12;5:2.

Loeliger M, Shields A, McCurnin D, Clyman RI, Yoder B, Inder TE, Rees SM. Ibuprofen treatment for closure of patent ductus arteriosus is not associated with increased risk of neuropathology. Pediatr Res. 2010, 68(4):298-302.

Lonsdale D, Shamberger RJ, & Audhya T. (2002). Treatment of autism spectrum children with thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide: A pilot study. Neuroendocrinology Letters, Vol. 23 (4), pp. 303-308.

Lull ME, Block ML. Microglial activation and chronic neurodegeneration. Neurotherapeutics. 2010, 7(4):354-65.

Maezawa I, Zimin PI, Wulff H, Jin LW. Amyloid-beta protein oligomer at low nanomolar concentrations activates microglia and induces microglial neurotoxicity. J Biol Chem. 2011 Feb 4;286(5):3693-706.

McGinnis WR. Oxidative stress in autism. Altern Ther Health Med. 2004, 10(6):22-36.

Melchior B, Puntambekar SS, Carson MJ.. Microglia and the control of autoreactive T cell responses. Neurochem. Int. 2006;49:145–153.

Mencarelli A, Distrutti E, Renga B, D'Amore C, Cipriani S, Palladino G, Donini A, Ricci P, Fiorucci S. Probiotics modulate intestinal expression of nuclear receptor and provide counter-regulatory signals to inflammation-driven adipose tissue activation. PLoS One. 2011;6(7):e22978.

Mesibov, G. B., Schopler, E., Schaffer, B., & Michal, N. (1989). Use of the Childhood Autism Rating Scale with autistic adolescents and adults. Journal of the American Academy of Childhood Adolescent Psychiatry, 28, 538-541.

Messahel S., Pheasant A. E., Pall H., Ahmed-Choudhury J., Sungum-PaliwalcR. S.

and Vostanis P. Urinary levels of neopterin and biopterin in Autism. Neuroscience Letters. 1998, 241 (1):17-20.

Ming X, Stein TP, Brimacombe M, Johnson WG, Lambert GH, Wagner GC. Increased excretion of a lipid peroxidation biomarker in autism. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2005, 73(5):379-84.

Minshew NJ, Keller TA. The nature of brain dysfunction in autism: functional brain imaging studies. Curr Opin Neurol. 2010, 23(2):124-30.

Mizukoshi G, Katsura K, Katayama Y. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and serum S100beta in acute cardioembolic stroke patients. Neurol Res. 2005 Sep;27(6):644-6.

Monnet-Tschudi F, Defaux A, Braissant O, Cagnon L, Zurich MG. Methods to assess neuroinflammation. Curr Protoc Toxicol. 2011, Chapter 12:Unit12.19.

Montalto M, Gallo A, Curigliano V, D'Onofrio F, Santoro L, Covino M, Dalvai S, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Clinical trial: the effects of a probiotic mixture on non-steroidal anti-inflammatory drug enteropathy - a randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2010, 32(2):209-14.

Montine, K.S., Quinn, J.F., Zhang, J., Fessel, J.P., Roberts, L.J., Morrow, J.D. and Montine, T.J. Isoprostanes and related products of lipid peroxidation in neurodegenerative diseases. Chem. Phys. Lipids, 128, 117-124 (2004).

Mostafa GA, El-Hadidi ES, Hewedi DH, Abdou MM. Oxidative stress in Egyptian children with autism: relation to autoimmunity. J Neuroimmunol. 2010, 26;219(1-2):114-8.

Morgan JT, Chana G, Pardo CA, Achim C, Semendeferi K, Buckwalter J, Courchesne E, Everall IP (2010) Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. Biol Psychiatry 68:368-376.

Morrow JD, Roberts LJ (1996). "The isoprostanes. Current knowledge and directions for future research". Biochem. Pharmacol. 51 (1): 1–9.

Moss DW, Bates TE. Activation of murine microglial cell lines by lipopolysaccharide and interferon-y causes NOmediated decreases in mitochondrial and cellular function. Eur J Neurosci. 2001, 13(3):529-38.

Mrak, Robert; Sue Griffin (2005). Glia and their cytokines in progression of neurodegeneration. Neurobiology of Aging 26: 349-354.p

Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. Curr Drug Metab. 2002, 3(2):175-87.

Naik US, Gangadharan C, Abbagani K, Nagalla B, Dasari N, Manna SK. A study of nuclear transcription factor-kappa B in childhood autism. PLoS One. 2011, 9;6(5):e19488.

Nakanishi H, Hayashi Y, Wu Z. The role of microglial mtDNA damage in age-dependent prolonged LPS-induced sickness behavior. Neuron Glia Biol. 2011, 28:1-7. [Epub ahead of print]

Nataf R, Bisgrrad LE, Knut E, Ludvig RK. Urine deviations in Alzheimer's disease- Preliminary observations. Current Trends in Neurology, 2011, 23-28. Epub ahead of print.

Nataf R, Skorupka C, Amet L, Lam A, Springbett A, Lathe R (2006). Porphyinuria in childhood autistic disorder: implications for environmental toxicity. Toxicol Appl Pharmcol 214: 99-108.

Noh YH, Lim HS, Cho SH, Ghim JL, Choe S, Jung JA, Kim UJ, Park KM, Jang MJ, Bae KS. Pharmacokinetic comparison of controlled- and immediate-release formulations of dexibuprofen after single and multiple oral doses in fasting healthy male Korean volunteers. Clin Ther. 2011, 33(9):1132-41.

Owen DR, Matthews PM. Imaging brain microglial activation using positron emission tomography and translocator protein-specific radioligands. Int Rev Neurobiol. 2011;101:19-39.

Palmen SJ, van Engeland H, Hof PR, Schmitz C. Neuropathological findings in autism. Brain. 2004, 127(Pt 12):2572-83.

Pardo CA, Vargas DL, Zimmerman AW. Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. Int Rev Psychiatry. 2005, 17(6):485-95. Review.

Pereira A, Riesgo RS, & Wagner MB. (2008). Childhood autism: translation and validation of the Childhood Autism Rating Scale for use in Brazil. Journal of Pediatrics (Rio J) 84, 487-494.

Perry, A., Condillac, R.A., Freeman, N.L., Dunn-Geier, J., & Belair, J. (2005). Multi-site study of the Childhood Autism Rating Scale (CARS) in five clinical groups of young children. Journal of Autism & Developmental Disorders, 35, 625-634.

Possel H, Noack H, Keilhoff G, Wolf G. Life imaging of peroxynitrite in rat microglial and astroglial cells: Role of superoxide and antioxidants. Glia. 2002, 38(4):339-50.

Rellini, E., Tortolani, D., Trillo, S., Carbone, S., & Montecchi, F. (2004). Childhood Autism Rating Scale (CARS) and Autism Behavior Checklist (ABC) correspondence and conflicts with DSM-IV criteria in diagnosis of autism. Journal of Autism & Developmental Disorders, 34, 703-708.

Reuter BK, Davies NM & Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation. Gastroenterology 1997; 112: 109–17.

Richardson RL, Kim EM, Gardiner T, O'Hare E. Chronic intracerebroventricular infusion of lipopolysaccharide: effects of ibuprofen treatment and behavioural and histopathological correlates. Behav Pharmacol. 2005, 16(7):531-41.

Rimland B, Edelson M (1999). Autism Treatment Evaluation Checklist. Autism Research Institute, 4812 Adams Ave, San Diego, CA 92116. www.ARI-ATEC.com and https://www.autismeval.com/ari-atec/report1.html

Rock, Bryan; et al. (2004). "Role of Microglia in Central Nervous System Infections". Clinical Microbiology Reviews 17 (4): 942–964.

Rosengren LE, Ahlsén G, Belfrage M, Gillberg C, Haglid KG, Hamberger A (1992) A sensitive ELISA for glial fibrillary acidic protein: application in CSF of children. J Neurosci Methods 44:113-119.

Sankarapandi S, Zweier JL, Mukherjee G, Quinn MT, Huso DL. Measurement and characterization of superoxide generation in microglial cells: evidence for an NADPH oxidase-dependent pathway. Arch Biochem Biophys. 1998, 15;353(2):312-21.

Satoh H, Guth PH & Grossman MI. Role of bacteria in gastric ulceration produced by indomethacin in the rat: cytoprotective action of antibiotics. Gastroenterology 1983; 84: 483–9.

Schopler, E., & Mesibov, G. B. (Eds.). (1983). Autism in adolescents and adults. New York: Plenum Press.

Schopler, E., Reichler, R.J., & Renner, B.R. (1994). The Childhood Autism Rating Scale. Western Psychological Services, 12031 Wilshire Boulevard, Los Angeles, California, 90025 1251.

Senol A, Işler M, Karahan AG, Kiliç GB, Kuleaşan H, Gören I, Saritaş U, Kaya S, Cırış M, Aktürk O, Aridoğan BC, Demırın H, Cakmakçi LM. Effect of probiotics on aspirin-induced gastric mucosal lesions. Turk J Gastroenterol. 2011, 22(1):18-26.

Sevin, J., Matson, J., Coe, D., Fee, V., & Sevin. B. M. (1991). A comparison and evaluation of three commonly used autism scales. Journal of Autism and Developmental Disorders, 21(4), 417-432.

Sheth AA, Garcia-Tsao G. Probiotics and liver disease. J Clin Gastroenterol. 2008, 42 Suppl 2:S80-4.

Shukla DK, Keehn B, Lincoln AJ, Müller RA. White matter compromise of callosal and subcortical fiber tracts in children with autism spectrum disorder: a diffusion tensor imaging study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2010, 49(12):1269-78, 1278.e1-2.

Smith JA, Das A, Ray SK, Banik NL. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases. Brain Res Bull. 2011 Oct 18. [Epub ahead of print]

Smith MA Perry G, Zhu X (2008) The autistic phenotype exhibits a remarkably localized modification of brain protein by products of free radical-induced lipid oxidation. Am J Biochem Biotechnol 4:61-72.

Sokol DK, Chen D, Farlow MR, Dunn DW, Maloney B, Zimmer JA, Lahiri DK (2006) High levels of Alzheimer betaamyloid precursor protein (APP) in children with severely autistic behavior and aggression. J Child Neurol 21:444-449.

Stichel CC, Muller HW (1998) The CNS lesion scar: new vistas on an old regeneration barrier. Cell Tissue Res 294:1-9.

Streita, W (2006). "Microglial senescence: does the brain's immune system have an expiration date?". Trends in Neurosciences 29 (9): 506-510.

Streit WJ, Xue QS (2009) Life and death of microglia. J Neuroimmune Pharmacol 4:371-379.

Streit WJ, Mrak RE, Griffin WS (2004) Microglia and neuroinflammation: a pathological perspective. J Neuroinflammation 1:14.

Sweeten TL, Posey DJ, McDougle CJ. High blood monocyte counts and neopterin levels in children with autistic disorder. Am J Psychiatry. 2003, 160(9):1691-3.

Versión 1.0

Teal, M.B., & Wiebe, M.J. (1986). A validity analysis of selected instruments used to assess autism. Journal of Autism and Developmental Disorders, 16, 485-494.

Takabayashi A, Kawai Y, Iwata S, Kanai M, Denno R, Kawada K, Obama K, Taki Y. Nitric oxide induces a decrease in the mitochondrial membrane potential of peripheral blood lymphocytes, especially in natural killer cells. Antioxid Redox Signal. 2000, 2(4):673-80.

Teeling JL, Perry VH. Systemic infection and inflammation in acute CNS injury and chronic neurodegeneration: underlying mechanisms. Neuroscience, 2009;158:1062-1073.

Thöny B, Auerbach G, Blau N. Tetrahydrobiopterin biosynthesis, regeneration and functions. Biochem J. 2000, 1;347 Pt 1:1-16.

Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgetti GM, Forti G, Morini S, Hassan C, Pistoia MA, Modeo ME, Rodino' S, D'Amico T, Sebkova L, Sacca' N, Di Giulio E, Luzza F, Imeneo M, Larussa T, Di Rosa S, Annese V, Danese S, Gasbarrini A. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Gastroenterol. 2010, 105(10):2218-27.

Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J (2007) Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol 39:44-84.

Van Esch, A; Van Steensel-Moll, HA; Steyerberg, EW; Offringa, M; Habbema, JD; Derksen-Lubsen, G (June 1995). "Antipyretic efficacy of ibuprofen and acetaminophen in children with febrile seizures". Arch Pediatr Adolesc Med 149 (6): 632–7.

Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA (2005) Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. Ann Neurol 57:304.

Wass S (2011) Distortions and disconnections: disrupted brain connectivity in autism. Brain Cogn 75:18-28.

Watanabe T, Nishio H, Tanigawa T, Yamagami H, Okazaki H, Watanabe K, Tominaga K, Fujiwara Y, Oshitani N, Asahara T, Nomoto K, Higuchi K, Takeuchi K, Arakawa T. Probiotic Lactobacillus casei strain Shirota prevents indomethacin-induced small intestinal injury: involvement of lactic acid. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2009, 297(3):G506-13.

Wilkinson BL, Cramer PE, Varvel NH, Reed-Geaghan E, Jiang Q, Szabo A, Herrup K, Lamb BT, Landreth GE. Ibuprofen attenuates oxidative damage through NOX2 inhibition in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2010 Aug 7. [Epub ahead of print]

Wood, Paul (2003). Neuroinflammation: Mechanisms and Management. Humana Press.

Wyss-Coray T, Mucke L. Inflammation in neurodegenerative disease--a double-edged sword. Neuron. 2002, 1;35(3):419-32.

Yan Q, Zhang J, Liu H, Babu-Khan S, Vassar R, Biere AL, Citron M, Landreth G. Anti-inflammatory drug therapy alters beta-amyloid processing and deposition in an animal model of Alzheimer's disease. J Neurosci. 2003, 20;23(20):7504-9.

Yao Y, Walsh WJ, McGinnis WR, Praticò D. Altered vascular phenotype in autism: correlation with oxidative stress. Arch Neurol. 2006, 63(8):1161-4.

Yoon JS, Jeong DC, Oh JW, Lee KY, Lee HS, Koh YY, Kim JT, Kang JH, Lee JS. The effects and safety of dexibuprofen compared with ibuprofen in febrile children caused by upper respiratory tract infection. Br J Clin Pharmacol. 2008, 66(6):854-60.

Young AM, Campbell E, Lynch S, Suckling J, Powis SJ. Aberrant NF-kappaB expression in autism spectrum condition: a mechanism for neuroinflammation. Front Psychiatry. 2011;2:27.

Zimmerman AW, Jyonouchi H, Comi AM, Connors SL, Milstein S, Varsou A, Heyes M P (2005) Cerebrospinal fluid and serum markers of inflammation in autism. Pediatr Neuro 33:195-201.

Versión 1.0



email: scia@stopcallingitautism.org web: www.stopcallingitautism.org/espanol

Exención de Responsabilidad Médica

Este documento contiene información sobre condiciones médicas y tratamientos. La información en este documento no tiene la intención o pretende ser un sustituto de las recomendaciones, diagnósticos o tratamientos médicos.

No debe depender de la información en este documento como un método alterno a una consulta médica de su doctor u otro profesional de la salud. Si tiene preguntas específicas sobre cualquier asunto médico, consulte a su doctor u otro profesional de la salud. Si usted o su hijo(a) cree padecer de una condición médica busque ayuda médica de inmediato.

Usted nunca debe retrasar la búsqueda de consulta médica, obviar la asesoría médica, o descontinuar el tratamiento médico debido a la información contenida en este documento.

Le alentamos a que confirme cualquier información obtenida en este documento con otras fuentes y a revisar con su doctor toda la información relacionada a cualquier condición o tratamiento médico.

SCIA NO TIENE RESPONSABILIDAD ALGUNA POR CUALQUIER CONSEJO, SUGERENCIA, TRATAMIENTO A SEGUIR O SUS RESPECTIVOS RESULTADOS, DIAGNÓSTICO O CUALQUIER OTRA INFORMACIÓN, SERVICIOS O PRODUCTOS QUE USTED OBTENGA POR MEDIO DE ESTE DOCUMENTO.