

NEURODESARROLLO HUMANO: CUANDO LA PARADOJA ES EL “PROGRESO”

En memoria del Dr Eduardo Martín Quintana

*Comunicación de la Dra. Elena Rita Passo, en sesión privada del
Instituto de Bioética de la Academia Nacional de Ciencias Morales
y Políticas, el 7 de noviembre de 2025*

NEURODESARROLLO HUMANO: CUANDO LA PARADOJA ES EL “PROGRESO”

Por la Dra. Elena Rita Passo

Introducción	Pag 04
Situación medioambiental	Pag 06
Neurodesarrollo humano	Pag 10
Neurotoxicidad	Pag 24
Trastornos del neurodesarrollo	Pag 35
Trastorno del espectro autista	Pag 47
La carrera energética	Pag 83
Conclusiones	Pag 94
Hacia dónde vamos	Pag 98

“Lo que ahora llamamos progreso no es más que el intercambio de un inconveniente por otro, si deseamos avanzar de verdad, debemos aprender a armonizarnos con las fuerzas de la naturaleza, no a dominarlas.”

Nikola Tesla

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se registra un aumento significativo en la prevalencia de los Trastornos del Neurodesarrollo humano. Tan solo el Trastorno del Espectro Autista registra una incidencia del 1.5 % y se calcula que de proseguir esta tendencia en el año 2035, uno de cada tres niños, presentará alguna manifestación clínica del espectro.

Si bien los factores genéticos influyen en la aparición de la entidad, a lo sumo permiten justificar entre el 15 y 20 % de los casos, pero de ninguna manera, pueden explicar la magnitud del problema.

Se desconoce con exactitud, la causa de esta pandemia silenciosa, que afecta el neurodesarrollo humano, pero se piensa que la exposición medioambiental es un factor determinante. Se

puede considerar que la exposición a algunos productos químicos industriales podrían estar involucrados en esta suerte de neurotoxicidad que afecta el desarrollo a nivel mundial y causa además una disfunción cerebral subclínica tan significativa.

Se estudian también otras formas de contaminación ambiental relacionadas con el uso de nuevas tecnologías.

En el presente trabajo, analizaremos desde el punto de vista bioético, la relación entre la aparición de esta abrumadora incidencia y la actividad humana.

SITUACIÓN MEDIOAMBIENTAL

“Nada en la vida es para ser temido, es solo para ser comprendido. Ahora es el momento de comprender más, de modo que podamos temer menos.”

Marie Curie

En los últimos 50 años nos hemos convertido en un actor dominante, alterando como nunca el ecosistema, hemos provocado cambios en la biosfera y alterado en consecuencia la biodiversidad. La población de animales de vida silvestre ha disminuido en un 70 % y el hombre, como parte del ecosistema, también sufre el impacto del deterioro.

En una publicación presentada en el año 2006 cuyos autores son los doctores Philippe Grandjean y Philip Landrigan, se identificaron 5 sustancias químicas, resultado de la actividad industrial, como neurotóxicos durante el desarrollo humano: plomo, metilmercurio, arsénico, bifenilos policlorados y tolueno. En ese entonces, otras 200 sustancias fueron identificadas como neurotóxicas en adultos, si bien se desconoce su impacto durante el neurodesarrollo, es posible que sustancias

que sean tóxicas en la población adulta también lo sean durante la vida prenatal y la infancia temprana.¹

Se tiene conocimiento que el periodo prenatal es una ventana crítica para la neurotoxicidad y que por otra parte, numerosas sustancias tóxicas pueden atravesar la barrera placentaria y la barrera hematoencefálica.

No existe un nivel de exposición seguro a estas sustancias pero se considera que durante el periodo prenatal y perinatal el niño experimenta niveles de exposición mayores que en una persona adulta ya que tanto la barrera hematoencefálica como los sistemas enzimáticos responsables de la desintoxicación son inmaduros y la demanda energética es mayor.

En su trabajo del año 2006 Grandjean y Landrigan expresan que: “El reconocimiento de estos riesgos ha dado lugar a programas de prevención basados en la evidencia, como la eliminación de plomo en la gasolina. Se sabe que otras 200 sustancias químicas causan efectos neurotóxicos en adultos. A pesar de la ausencia de pruebas sistemáticas, se ha demostrado que muchas otras sustancias químicas son neurotóxicas en

¹ Phillippe Grandjean, Philip Landrigan. Neurotoxicidad del desarrollo de los productos químicos industriales. The Lancet, 368, Número 9553, págs. 2167-2178, 16 de diciembre de 2006.

modelos de laboratorio. Se desconocen los efectos tóxicos de estas sustancias químicas en el cerebro humano en desarrollo y no están reguladas para proteger a los niños. Los dos principales impedimentos para la prevención de los déficits del neurodesarrollo de origen químico son las grandes deficiencias en las pruebas de neurotoxicidad para el desarrollo de sustancias químicas y el alto nivel de evidencia requerido para la regulación.”

En el año 2014 Grandjean y Landrigan realizan una segunda revisión de las sustancias consideradas neurotóxicas para el neurodesarrollo humano, incorporándose 12 sustancias más y 214 sustancias nuevas en referencia a la toxicidad reportada para la población adulta.²

Dentro de estos se encuentran: manganeso, fluoruro, solventes tetracloroetileno, plaguicidas, especialmente los organofosforados, los pesticidas (carbamato y permetrina), 1 fungicidas y un grupo de sustancias conocidas como éteres de difenilo polibromados.

² Phillippe Grandjean, Phillip Landrigan. Efectos neuroconductuales de la toxicidad del desarrollo. *The Lancet Neurology*. Volumen 13, Número 3, marzo de 2014, págs. 330-338.

En general, la neurotoxicidad en los adultos se detecta luego de una intoxicación aguda, por ejemplo por una exposición laboral o un intento de suicidio, en cambio, los datos de la neurotoxicidad durante el desarrollo, se obtienen de la información de la exposición de la madre durante el embarazo y del desempeño neuroconductual de la población infantil evaluada años después.³

Actualmente se cuenta con un conjunto de herramientas como modelos de silicio, animales de laboratorio y estudios celulares que permiten corroborar a través de la investigación de laboratorio la toxicidad de una sustancia química.

³ Phillippe Grandjean, Philip Landrigan. Toxicidad en el neurodesarrollo: aún más preguntas que respuestas - Respuesta de los autores. The Lancet Neurology. Volumen 13, Número 7, julio de 2014, págs. 648-649.

NEURODESARROLLO HUMANO

*“La creatividad es la fuerza impulsora
detrás del progreso humano.”*

Rita Levi-Montalcini

El desarrollo del sistema nervioso es un proceso extraordinario y sumamente complejo y es la base de la capacidad cognitiva y conductual humana.

El cerebro está compuesto aproximadamente por unos 100.000 millones de neuronas y a su vez, cada una establece unas mil conexiones sinápticas.

Las neuronas con sus conexiones constituyen unidades de procesamiento de información que se integran con otras unidades para formar redes a corta o larga distancia.

El desarrollo comienza poco después de la concepción y el cerebro alcanza la configuración adulta entre los 20 y 25 años.

El desarrollo cerebral continúa en el período postnatal, el homo sapiens comparado con otros primates, presenta un período postnatal más extenso que le permite alcanzar un

volumen mayor de la corteza cerebral, sobre todo de las áreas de asociación.

Las capacidades cognitivas específicas del ser humano son el resultado del incremento de algunas áreas corticales y del establecimiento de conexiones que dependen de la prolongación del período en que tiene lugar el neurodesarrollo.⁴

Otro tema de importancia, es que tanto la formación como la eliminación de la sinaptogénesis, dura toda la vida. Durante el desarrollo se establecen conexiones sinápticas pero luego como resultado del contacto con el medio ambiente tiene lugar el mecanismo sináptico que permite el aprendizaje y la memoria a largo plazo. Esta es la base de la plasticidad del sistema nervioso.

Etapas del neurodesarrollo:

1. Neurulación y formación regional
2. Desarrollo neuronal

⁴ Ferreres Aldo Rodolfo. Neurodesarrollo. Cátedra I de Neurofisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Tema del Teórico Número 4, año 2022.

3. Desarrollo sináptico

4. Mielinización

Neurulación:

El cerebro humano conserva el patrón de desarrollo de los mamíferos que se inicia con la constitución de un tubo neural, que en forma gradual adopta una conformación regional.

El sistema nervioso comienza su formación en la etapa de gástrula en la que se distingue la formación del macizo celular interno con tres capas: ectodermo, mesodermo y endodermo.

En el día 18 desde la concepción aparece un ensanchamiento del ectodermo conocido como placa neural. A continuación, se produce un hundimiento a lo largo de la placa y se forma el surco neural. Los bordes del surco neural comienzan a elevarse formando los pliegues neurales que terminan uniéndose para constituir el tubo neural. La parte más saliente del pliegue neural se desprende formando la cresta neural. Las paredes del tubo neural dan origen a las neuronas y las células gliales del Sistema Nervioso Central. La cresta neural da origen a las neuronas de los ganglios sensitivos y simpáticos y a las células gliales del Sistema Nervioso Periférico. El

Conducto Neural da lugar a la formación de los Ventriculos Cerebrales, el Acueducto de Silvio y el Conducto Central.

Conformación regional

La formación del tubo neural y la conformación regional se deben a la proliferación celular. En el día 20 ya se pueden visualizar tres vesículas, que en forma rápida se transforman en cinco. El prosencéfalo origina los hemisferios cerebrales y el diencefalo. El mesencéfalo origina los pedúnculos cerebrales. El rombencéfalo da lugar a la formación de la protuberancia, el bulbo y el cerebelo. Mientras que de la región caudal se origina la médula espinal.

El cerebro cuadruplica su masa entre el nacimiento y la edad adulta, este crecimiento no se produce por proliferación neuronal, sino que es secundario a los cambios que ocurren en las conexiones: aumento del número y arborización de las dendritas, incremento del número de conexiones sinápticas y a la mielinización de los axones.

Desarrollo Neuronal

Comprende:

1. Neurogénesis
2. Migración neuronal
3. Diferenciación
4. Desarrollo axonal
5. Desarrollo dendrítico

1. Neurogénesis

La neurogénesis es de gran magnitud hacia la mitad del cuarto mes de gestación, luego el número de células precursoras disminuye drásticamente y casi no se las encuentra en el nacimiento. Se considera actualmente que en el cerebro adulto continúa la neurogénesis en el área del hipocampo y en el bulbo olfatorio.

El ser humano nace casi con la misma cantidad de neuronas que tendrá en la vida adulta, lo que representa una cifra mucho menor que la cifra alcanzada durante el pico de la neurogénesis, en la que se llega a 500.000 millones de neuronas. Esto se debe al proceso de apoptosis, que es una muerte celular programada. La apoptosis puede ser considerada como una

estrategia evolutiva que permite el modelaje de las conexiones sinápticas.

En el ser humano, el mayor número de muertes de neuronas, transcurre en el último trimestre del embarazo.

2. Migración neuronal

Las células que forman la corteza cerebral se originan en la zona ventral del tubo neural y desde allí se movilizan hacia la superficie externa. Las seis capas de la corteza cerebral se conforman desde la región interna hacia la externa, por la migración celular que se produce en sucesivas oleadas, atravesando las capas ya constituidas.

La migración también puede ser en sentido lateral y hacia las regiones anteriores y posteriores.

Para su migración las células precursoras se adhieren a las fibras de las células radiales (células de la glía). El cuerpo de las células radiales se encuentra en la región ventral y sus extensiones llegan hasta la superficie marginal. Al finalizar la migración las células radiales desaparecen de la corteza cerebral.

Las moléculas de adhesión tienen una función muy importante ya que permiten la conexión de las células migrantes con las fibras de las células radiales.

En los primates la migración celular finaliza antes del nacimiento, en otros mamíferos como los roedores continúa unas semanas después.

Se han observado defectos en la migración ante la exposición prenatal a la radiación gamma y al consumo materno de alcohol lo que provoca una configuración patológica de la corteza.

También se puede observar una migración patológica en zonas restringidas de la corteza cerebral, como se ha reportado en personas con dislexia, cuyas autopsias mostraron anomalías en el área del lenguaje.

3. Diferenciación neuronal

Se llama diferenciación al proceso por el cual las células precursoras adquieren las características de los distintos tipos, subtipos y su fenotipo definitivo.

Los dos grandes grupos de células del sistema nervioso son las neuronas y las células de la glía.

Las neuronas tienen como función el procesamiento de la información mientras que las células gliales cumplen funciones de sostén, nutrición y de defensa.

El fenotipo de las neuronas está dado por su morfología, los receptores y los neurotransmisores que sintetizan.

Una célula Piramidal tiene un cuerpo muy grande que contiene un aparato metabólico y un axón muy largo para mandar moléculas a distancia. Una célula de Purkinje tiene un árbol dendrítico extenso, que le permite realizar aproximadamente 10.000 conexiones. Este complejo desarrollo permite integrar la información.

El fenotipo celular depende de dos factores de naturaleza molecular. En primer lugar de programas genéticos de diferenciación heredados de la célula precursora y en segundo lugar de las sustancias extracelulares presentes tanto a lo largo del recorrido que realiza la célula durante la migración, como a las sustancias que encontrará en el lugar definitivo. Las sustancias del microambiente celular afectan la expresión de los programas genéticos.

Un ejemplo de esta interacción de factores genéticos y del ambiente local es el de la diferenciación de los

neurotransmisores y receptores correspondientes al fenotipo de cada neurona. En algunos casos la síntesis del neurotransmisor está determinada por programas genéticos propios pero en otros casos son las sustancias secretadas por las células con las que hace contacto las que desencadenan la síntesis de uno u otro neurotransmisor.

Este es un ejemplo de la relación entre factores genéticos y el microambiente que rodea a la neurona en el establecimiento del fenotipo celular.

El mismo mecanismo interviene en la conformación de las otras características del fenotipo, por ejemplo, los rasgos morfológicos de las neuronas de cada capa de la corteza cerebral depende en forma crítica de haber podido ubicarse en su capa correspondiente.

Si esto no se produce aspectos de la morfología y conectividad se desarrollan de forma alterada con el consecuente deterioro funcional de esa área.

4. Desarrollo axonal

Los axones comienzan a desarrollarse durante la migración y su crecimiento es rápido, aproximadamente 1 mm

por día. Los axones crecen hacia las regiones subcorticales, a otras áreas de la corteza o al hemisferio contralateral. La corteza también recibe axones que llegan desde el tálamo y conectan con las células corticales.

El axón avanza gracias al cono de crecimiento que está formado por un conjunto de extensiones móviles llamadas filopodios y así alcanza a su célula diana. Los axones se aproximan a las células respondiendo a señales químicas. Estas pueden ser de atracción, rechazo o adhesión y están presentes en el microambiente extracelular, en la superficie de otras células, en la superficie de otros axones y también pueden estar en la superficie de la célula diana. En síntesis, estas señales guían al axón hasta su objetivo y cuando lo alcanza comienza la sinaptogénesis.

5. Desarrollo dendrítico

Las dendritas comienzan a formarse cuando las neuronas alcanzan su posición definitiva. Hay dos procesos en el desarrollo dendrítico: la arborización y la formación de espinas. Al comienzo las prolongaciones dendríticas son simples pero luego se tornan densas.

La arborización cursa con el desarrollo de las espinas dendríticas que son regiones de la membrana sobre las que hacen sinapsis los axones.

Las espinas son relieves que hacen contacto con el axón y este emite señales químicas necesarias para la diferenciación dendrítica, que incluye por ejemplo, el tipo de receptores.

La formación dendrítica comienza en la etapa prenatal pero se extiende después del nacimiento, cuando el desarrollo ya se encuentra bajo la estimulación del medio ambiente.

Desarrollo sináptico

Las sinapsis comienzan a configurarse al final del embarazo y dependen al principio de factores genéticos y del microambiente celular. Después del nacimiento y ya en contacto con el medio ambiente, el número de sinapsis crece rápidamente para luego dar lugar a otro proceso conocido como poda sináptica.

La poda sináptica puede ser de gran magnitud, por ejemplo, la que se presenta a los dos años de edad, elimina aproximadamente la mitad de las sinapsis.

Los picos de sinaptogénesis y poda siguen un patrón para cada región de la corteza cerebral.

Por ejemplo:

a. La corteza motora primaria y las cortezas sensoriales primarias presentan un pico perinatal y una poda progresiva hacia los dos años.

b. La corteza de asociación y las áreas del lenguaje tienen un pico alrededor de los nueve meses de edad y la poda sináptica se presenta hacia los 10 años.

c. La corteza prefrontal logra llegar a la densidad sináptica adulta en la adolescencia.

d. Las cortezas relacionadas con las habilidades de la cognición social alcanzan la madurez posteriormente.

Durante toda la vida hay formación y poda sináptica, procesos que contribuyen al aprendizaje y a la formación de la memoria.

Mielinización

Es el proceso por el cual, los axones son recubiertos por la vaina de mielina que brinda aislamiento térmico y facilita un aumento de la velocidad de conducción del impulso nervioso.

La mielinización se presenta siguiendo un orden que comienza a los cuatro meses de gestación en la médula espinal y asciende hacia el tronco encefálico, el diencefalo y el telencefalo.

En el cerebro ocurre posteriormente y también sigue un orden.

Las áreas motoras y sensoriales primarias comienzan a mielinizarse antes del nacimiento y son las que primero lo completan.

Luego siguen las áreas secundarias de asociación sensorial unimodal y premotora y por último las áreas de asociación frontal y parietal.

La mielinización de la región prefrontal comienza después del nacimiento y continúa aproximadamente hasta los 15 años.

Conclusiones:

a. La duración del neurodesarrollo abarca mucho más de lo que se pensaba con anterioridad, incluso algunos autores consideran que se extiende desde la concepción hasta la muerte.

b. Hay continuidad entre procesos pre y postnatales. La proliferación y la migración terminan antes del nacimiento mientras otros eventos como por ejemplo la sinaptogénesis duran toda la vida.

c. El neurodesarrollo es un fenómeno de plasticidad masiva ya que permite pasar de un organismo unicelular a la conformación de un sistema como el nervioso de gran complejidad.

d. El neurodesarrollo es un ejemplo de interacción entre genes y medio ambiente. Esta interrelación implica cambios en la expresión de genes y por lo tanto, en la síntesis proteica.

NEUROTOXICIDAD

“Solo si entendemos, podemos preocuparnos. Solo si nos preocupamos, ayudaremos. Solo si ayudamos, nos salvaremos.”

Jane Goodall

La neurotoxicidad es definida por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos como un cambio adverso en la estructura y/o función del sistema nervioso central y/o sistema nervioso periférico medido a niveles neuroquímicos, conductuales, fisiológicos o anatómicos. En general esto determina la muerte celular y la aparición de una patología cuantificable.⁵

Los mecanismos de neurotoxicidad del desarrollo son:

1. Estrés oxidativo (ROS)
2. Sistemas de neurotransmisores alterados
3. Disrupción neuroendocrina

⁵ Kylie D. Rock, Heather B. Patisaull. Mecanismos ambientales de la toxicidad del neurodesarrollo. Curr Environ Health Rep, marzo 2018, 5 (1): 145-157.

1 Estrés oxidativo:

Las especies reactivas de oxígeno como los aniones superóxido y los radicales hidroxilo se forman por diferentes mecanismos a nivel cerebral, como por ejemplo la disfunción mitocondrial, ciclos redox y bioactivación de enzimas. Cuando se altera el equilibrio entre la formación y la eliminación, estos procesos pueden transformarse en patológicos. Se registran evidencias de la relación entre el estrés oxidativo y la neurotoxicidad. La acumulación de ROS puede dañar a macromoléculas como el ADN, ARN, lípidos y proteínas. Esto altera procesos como la expresión génica y la transducción de señales.

El cerebro es muy sensible al estrés oxidativo por su alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados que se oxidan muy fácilmente y además presenta altos requerimientos de oxígeno.

El estrés oxidativo inducido químicamente termina provocando la muerte de las neuronas.

Ejemplos de este mecanismo se observan en insecticidas (permetrina, diclorvos), pesticidas organofosforados, plomo, bisfenol A, etc.

La toxicidad inducida por el estrés oxidativo podría ser un factor subyacente de otros factores secundarios como la alteración de la señalización neuroendocrina y de neurotransmisores y la inflamación.

2 Sistemas de neurotransmisores alterados:

Antes de la sinaptogénesis los neurotransmisores regulan numerosos procesos del neurodesarrollo.

La interrupción de estos procesos se relaciona con diversos trastornos del neurodesarrollo.

Por ejemplo, la alteración del circuito de la dopamina se relaciona con el Trastorno por Déficit de Atención con hiperactividad. La hiperserotoninemia guardaría relación con el Trastorno del Espectro Autista. Otro ejemplo es el de los organofosforados que inhiben la acetilcolinesterasa, provocando una excitabilidad sostenida del Sistema Nervioso Central.

3 Disrupción endocrina:

La organización de las redes neuronales depende en gran medida de la señalización hormonal. Las hormonas esteroideas

intervienen en los procesos de diferenciación, migración, sinaptogénesis y organización sexual específica.

Numerosos estudios se han enfocado en la interrupción de la señalización de estrógenos, andrógenos y hormonas tiroideas en distintos niveles del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal.

La exposición a sustancias químicas que se dirigen a los ejes hipotálamo-hipofisario gonadal y al eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo tiene impacto sobre el desarrollo cerebral y el comportamiento. Pueden presentarse cambios en la morfología cerebral sexualmente dimórfica, masculinización o feminización de las vías neuroendocrinas y alteraciones conductuales.

Si bien los estudios de los disruptores endocrinos se han centrado en su acción sobre el hipotálamo, también afectan otras áreas como el hipocampo, relacionado con el aprendizaje y la memoria. La organización del hipocampo está regulada por hormonas (estrógeno, andrógeno y tiroidea) y los procesos de neurogénesis y sinaptogénesis son muy sensibles a las mismas. Por ejemplo, la exposición prenatal al bisfenol A disminuye la densidad y sinapsis en la región CA1 del hipocampo debido a cambios en la expresión proteica y receptores de glutamato. Otras regiones sensibles a los cambios hormonales como la

corteza, el cerebelo y la amígdala pueden presentar también alteraciones del desarrollo.

También los neurotóxicos y los disruptores endocrinos pueden influir en el desarrollo del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. En la adolescencia se observa una particular sensibilidad al estrés que se manifiesta en cambios en la estructura cerebral derivada de la alteración de la poda sináptica. Esto lleva a cambios conductuales como problemas de aprendizaje y memoria, depresión y conductas de riesgo.

El estrés materno durante el periodo prenatal puede alterar el nivel plasmático de la corticosterona fetal. En un estudio de laboratorio se verificó que la exposición al bisfenol A induce en cerebros de ratas cambios en la expresión de la corticotropina y el ARNm del receptor de glucocorticoides.

La exposición a disruptores también puede provocar una alteración del sistema inmunológico ya que la microglia es sensible a las hormonas. Las células de la microglía cumplen numerosas funciones: soporte, neuroprotección, equilibrio iónico, modulación sináptica, producción de citocinas y neurotrofinas antiinflamatorias. Estas células participan en la apoptosis, crecimiento de los axones, sinaptogénesis y la

migración de células gliales. Una alteración en la migración de la microglía puede afectar la poda sináptica,

Otro tema de importancia es la exposición prenatal al consumo materno de drogas tanto las consideradas lícitas (alcohol, nicotina) como las ilícitas (marihuana, cocaína, anfetaminas, etc).

Es muy difícil estudiar el impacto sobre el neurodesarrollo humano porque parte de la información proviene de la investigación realizada en animales de laboratorio.

Las drogas psicoactivas actúan sobre la neurotransmisión, modulando por ejemplo la actividad de receptores, que ya si bien se expresan en el periodo prenatal, esta es distinta a la que presentan en etapas postnatales. Esta exposición temprana determina cambios tanto en la arquitectura como en la neuroquímica cerebral y ocasionará con posterioridad un déficit neuroconductual.

La capacidad de sintetizar neurotransmisores, sobre todo aminas biógenas, receptores y los circuitos que las expresan

comienza en la embriogénesis. Los neurotransmisores aparecen antes de la formación de las sinapsis.⁶

Por estudios realizados in vitro y por ingeniería genética en ratones se ha identificado la naturaleza pleiotrópica de la señalización de los neurotransmisores en los procesos del neurodesarrollo.

Dentro de las funciones no sinápticas, la dopamina modula la cinética del ciclo celular y el crecimiento dendrítico, la serotonina regula la proliferación celular y la respuesta de los axones en crecimiento a las moléculas guía, el GABA activa la migración y el glutamato regula los precursores de los oligodendrocitos. Estas regulaciones son la expresión de subconjuntos de receptores en patrones de desarrollo transitorios que median la señalización temprana de neurotransmisores durante el desarrollo.

El alcohol bloquea la actividad del receptor NMDA y aumenta la actividad GABAérgica. Como resultado de la exposición prenatal se observa disminución del volumen

⁶ Barbara L. Thompson, Pat Levitt, Gregg D. Stanwood. Exposición prenatal a drogas: efectos sobre el desarrollo cerebral e implicancias para las políticas y la educación. *Nat Rev Neurosci.* 11 de marzo de 2009, 10 (4): 303-312.

cerebral, malformaciones craneofaciales, bajo peso al nacer, déficit cognitivo, disgenesia cortical y muerte celular.

La nicotina activa los receptores nAChR y actúa sobre la acetilcolina. Como resultado de la exposición prenatal se puede observar disminución del peso al nacer, hiperactividad, déficit cognitivo y trastornos emocionales.

La marihuana es la sustancia ilícita más consumida a nivel mundial. Declara su consumo entre el 3 y el 8 % de la población mundial mayor de 15 años y en EEUU el 8,4 % de la población mayor de 12 años.⁷

Cada vez hay más estudios que sugieren que el consumo de marihuana afecta la estructura y el funcionamiento cerebral provocando cambios persistentes que se manifiestan en los resultados cognitivos adversos. El componente psicoactivo más importante es el tetrahidrocannabinol que ejerce su función en el sistema cannabinoide endógeno a través de los receptores cannabinoides-1 que se distribuyen en todo el cerebro pero con

⁷ T. Brumback, N. Castro, J. Jacobus, S. Tapert. Efectos del consumo de marihuana en la estructura y función cerebral: hallazgos de neuroimagen desde una perspectiva del neurodesarrollo. Int. Rev. Neurobiol. 20 de julio de 2016, 129: 33-65.

una mayor concentración en las áreas prefrontal, cerebelosa, temporal y del hipocampo.

Estas áreas tienen funciones cognitivas relacionadas con la función ejecutiva, el procesamiento de las recompensas y la memoria.

La adolescencia es un periodo crítico por los cambios que ocurren en el cerebro adolescente, caracterizados por la plasticidad y los cambios madurativos. Se observa disminución del volumen del hipocampo, la amígdala, el cuerpo estriado y el cerebelo. Disminución del grosor de la corteza orbitofrontal y frontales medias caudales.

El inicio temprano del consumo de marihuana interactúa con el desarrollo cortical en la adolescencia a través de la interrupción de la poda y la plasticidad. Las alteraciones de la memoria asociadas al consumo de marihuana son atribuidas a los efectos de los procesos de poda y mielinización. Se observa a nivel neurocognitivo: déficits en la memoria verbal, la velocidad de procesamiento y el funcionamiento ejecutivo. Por RMN funcional se corrobora hipoactividad en la corteza frontal y temporal e hiperactividad en la región parahipocampal, durante una tarea de aprendizaje. El consumo de marihuana parece afectar el sistema dopaminérgico mesolímbico. Al

principio, el rendimiento intelectual se mantiene pero es a través de una activación diferencial, ya que existiría un reclutamiento neuronal adicional.

La cocaína es un psicoestimulante que se une a los transportadores monoaminérgicos, sobre todo dopaminérgicos y evita la captación de monoaminas extracelulares en la célula presináptica, lo que provoca un aumento del neurotransmisor en la hendidura sináptica y una exacerbación de la estimulación de los receptores de dopamina.

La exposición prenatal a la cocaína en modelos animales mostró alteraciones en la proliferación y migración celular. En seres humanos la exposición prenatal a la cocaína puede provocar disfunción conductual semejante a la observada en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, presentando problemas de conducta y dificultad de aprendizaje. Según informes de la National Institute on Drug Abuse de Estados Unidos se registra en adolescentes, expuestos en la vida prenatal, disfunción en el área del lenguaje y de la memoria. El déficit cognitivo y de atención estaría relacionado con la disfunción de la corteza prefrontal y otras áreas corticales que expresan receptores de dopamina y reciben proyecciones dopaminérgicas del mesencéfalo. Los escáneres cerebrales de

adolescentes -con exposición previa- sugieren que el funcionamiento en reposo de las áreas implicadas en la atención, planificación y lenguaje pueden diferir de la de los adolescentes no expuestos.

La anfetamina y la metanfetamina revierten la acción de los transportadores monoaminérgicos y aumentan las concentraciones de monoaminas a nivel sináptico. Como resultado de la exposición prenatal estas personas presentan disminución del volumen del hipocampo y del cuerpo estriado, bajo peso al nacer y déficits de aprendizaje.

TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO

“La ciencia es la herramienta más poderosa para mejorar la vida humana.”

Rita Levi-Montalcini

El término Trastorno del Neurodesarrollo agrupa a un conjunto amplio y heterogéneo de condiciones de origen multifactorial, de inicio precoz en la vida, de curso crónico, altamente prevalentes, que determinan un déficit de funcionamiento personal y social.⁸

Son alteraciones en el Sistema Nervioso Central que pueden presentarse en cualquiera de las fases del desarrollo, que se inicia en la vida intrauterina.

Se caracterizan por:

1. Origen multifactorial
2. Se detectan en etapas tempranas

⁸ López Isabel, Forster Jorge. Trastornos del neurodesarrollo: donde estamos hoy y hacia dónde nos dirigimos. Trastornos del neurodesarrollo: dónde estamos hoy y hacia dónde vamos. Revista Médica Clínica Las Condes. Volumen 33, número 4, julio-agosto de 2022, páginas 367-378.

3. Se manifiestan por dificultades en la adquisición y realización de funciones en una o varias áreas del desarrollo, originando un déficit en el funcionamiento personal y social.

4. Prevalencia por sexo ya que se observa una mayor frecuencia en los hombres

5. Co-ocurrencia elevada

6. Cronicidad

Actualmente existen diferentes clasificaciones y si bien son de utilidad, las mismas son limitadas, ya que no solo existe una comorbilidad muy alta sino además, la superposición fenotípica entre las diferentes presentaciones es marcada.

El “Manual Diagnóstico y Estadístico de Enfermedades Mentales” de la American Psychiatric Association, fue publicado por primera vez en 1952 y ha sido actualizado en diversas oportunidades. La última edición es la DSM 5 del año 2013 y a su vez, también ha tenido actualizaciones.

En el DSM 5 se reconocen siete categorías de Trastornos del Neurodesarrollo (TND):

1. Trastornos del desarrollo intelectual

2. Trastornos de la comunicación
3. Trastorno del espectro autista (TEA)
4. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)
5. Trastornos del desarrollo motor
6. Trastornos específicos del aprendizaje (TAP)
7. Otros trastornos del neurodesarrollo

Trastornos del desarrollo intelectual

Se consideran en esta categoría: Discapacidad intelectual, Retraso global del desarrollo y la Discapacidad intelectual no especificada.

Estas personas presentan tanto deterioro en la función intelectual como en el comportamiento adaptativo (comportamiento conceptual, social y práctico).

Trastornos de la comunicación

Se contempla en esta categoría: Trastorno del lenguaje, Trastorno fonológico, Trastorno de la fluidez de inicio en la

infancia (tartamudeo), Trastorno de la comunicación social y el Trastorno de la comunicación no especificado.

Los Trastornos del lenguaje se manifiestan con dificultades persistentes en la adquisición y uso del lenguaje en todas sus formas (hablar, escribir, lenguaje de signos, etc).

El Trastorno fonológico implica una dificultad persistente en la producción del habla que dificulta la inteligibilidad.

El Trastorno de la fluidez (tartamudeo) se manifiesta en la repetición de sílabas, fragmentación de palabras, prolongación de vocales y consonantes.

El Trastorno de la comunicación social, se presenta con dificultades en el uso social de la comunicación verbal y no verbal.

Trastorno del espectro autista

En el DSM 4 el Trastorno del Espectro Autista no formaba parte de los trastornos del neurodesarrollo. Se los conocía como Trastornos Generalizados del Desarrollo, que abarcaban: Trastorno autista, síndrome de Asperger, Trastorno de Rett, Trastorno desintegrativo infantil y el Trastorno del desarrollo no especificado.

En el DSM 5 se anuló esa categoría y se unieron en una única entidad conocida como Trastorno del Espectro Autista.

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

En esta entidad se presentan dificultades en la atención focalizada, observando un patrón de inatención persistente o hiperactividad e impulsividad que ocasiona tanto dificultades en el aprendizaje como a nivel de la interacción social.

Abarca tres categorías: con hiperactividad, con inatención o combinado.

Trastornos del desarrollo motor

En esta categoría se encuentran el Trastorno del desarrollo de la coordinación, el Trastorno de movimientos estereotipados y el Trastorno de tics. Dentro de los Trastornos de tics se encuentran: trastorno de Tourette, Trastorno de tics motores o vocales persistente, Trastorno de tics transitorio y el Trastorno de tics especificado y no especificado.

Trastornos específicos del aprendizaje

En esta categoría se observan tres variantes: la dificultad en la lectura (dislexia), la dificultad en la expresión escrita (disgrafía) y la dificultad en las matemáticas (discalculia).

El abordaje de los trastornos del neurodesarrollo es sumamente complejo y requiere un equipo multidisciplinario.

Es difícil calcular la prevalencia, ya que no se puede establecer si las diferencias se deben a cuestiones metodológicas o si realmente corresponden a parámetros de la población en estudio.

Alrededor del 10 % de la población infantil tiene diagnóstico de algún Trastorno del Neurodesarrollo.

Según las cifras publicadas por la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos de Norteamérica, los diagnósticos de mayor prevalencia en niños de 5 a 17 años son:

1. Discapacidad intelectual: 1 %. Prevalencia estable. Niños 1.5 % y niñas 0.9%

2. Trastorno del Espectro Autista: 2.8 %. Prevalencia en aumento. Niños 3.8 % y niñas 1.1 %. Prevalencia sin diferencias según línea de pobreza.

3. Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad: 10.7 %. Prevalencia en aumento. Niños 14.6 % y niñas 6.5 %

4. Trastorno del aprendizaje: 8.8 %. Prevalencia estable. Niños 10.3 % y niñas 6.3 %

5. Trastorno de la comunicación: 5 - 6 % en niños en edad escolar

En cuanto a la etiología los Trastornos del Neurodesarrollo son multicausales y el componente genético está presente y la heredabilidad, entendida como la proporción de la variabilidad fenotípica de una población que puede ser explicada por el genotipo es alta:

Trastorno del Espectro Autista: 70 - 90 %

Trastorno por Déficit de Atención con hiperactividad: 76 %

Trastornos de Tics: 25 - 50 %.

Trastornos del aprendizaje como por ejemplo dislexia: 40 - 60 %

De los aproximadamente 20.000 a 21.000 genes codificantes de proteínas, entre 1000 a 1500 están relacionados en forma directa con el desarrollo del sistema nervioso. O sea, entre el 5 al 7 % de los genes codificantes se encuentran implicados en forma directa con el neurodesarrollo y este porcentaje corresponde a los genes relacionados con la migración celular, la sinaptogénesis, la formación de axones y la mielinización.

Si se consideran genes reguladores como factores de transcripción, epigenética, micro ARNs que no cumplen su función en forma exclusiva en el desarrollo del cerebro pero que participan indirectamente, el porcentaje se incrementa y corresponde al 30 - 40 % del genoma codificante.

En síntesis, entre el 5 - 7 % del genoma codificante está especializado en el neurodesarrollo y entre el 30 - 40 % participa en forma compartida y/o indirecta.

En los seres humanos, el cerebro es el órgano con mayor expresión génica.

La arquitectura genética es muy compleja y por lo tanto es susceptible de presentar numerosas alteraciones.

En primer lugar, se encuentran las mutaciones raras de alta penetrancia en uno o varios genes y las variaciones de copias, que por su selección negativa presentan una baja frecuencia en la población.

Por otra parte, están las variaciones comunes con pequeña magnitud de efecto individual, pasando por variaciones raras, otras alteraciones estructurales y modificaciones genéticas aún no bien caracterizadas.

En la situación más frecuente de una carga compleja de muchas variantes comunes, en su mayoría polimorfismos de un solo nucleótido, cada una implica un pequeño aumento del riesgo de presentar el trastorno.

Por ejemplo, en la dislexia no hay un único gen que la determina sino que hay muchos genes que actúan cada uno contribuyendo con un efecto de pequeña magnitud en su etiología.

Otro análisis se basa en identificar vías moleculares convergentes que agrupan este amplio número de mutaciones genéticas y que permiten explicar similitudes fenotípicas.

Esta convergencia funcional sería válida para comprender los Trastornos del Neurodesarrollo y algunos trastornos psiquiátricos.

Las mutaciones en genes reguladores de la cromatina y factores de transcripción se ubican de forma preferencial entre las causas genéticas más comunes de los Trastornos del Neurodesarrollo.

Es sumamente importante identificar las redes compartidas de regulación génica para establecer una mejor clasificación de los trastornos cerebrales y desarrollar nuevas terapéuticas.

En un estudio reciente realizado por el investigador Hyejung Won y su equipo publicado el 22 de enero 2025 en la revista Cell se comunicó que existen ocho trastornos psiquiátricos que comparten su base genética: TEA, TDAH, Esquizofrenia, Trastorno Bipolar, Síndrome Depresivo Mayor, Síndrome de Tourette, Trastorno Obsesivo Compulsivo y Anorexia.⁹

⁹ Sool Lee, Jessica C. McAfee, Jiseok Lee, Patricio F. Sullivan, Adriana S. Beltran, Hyejung Won. Massively parallel reporter assay investigates shared genetic variants of eight psychiatric disorders. Cell. A Cell Press journal. volumen 188, número 5, págs, 1409-1424, 6 de marzo de 2025.

La investigación en genética psiquiátrica ha aportado la información de que las diferencias en el ADN pueden ser de importancia en la aparición de las afecciones. En el año 2019 el Consorcio de Genómica Psiquiátrica identificó en el genoma 136 puntos relacionados con trastornos psiquiátricos, de los cuales 109 eran compartidos.

Estudios recientes permiten diferenciar entre las variantes que afectan a un trastorno en particular, de aquellas que inciden en varios.

Se profundizó el estudio de estos “puntos” para establecer las variantes genéticas. Se analizaron 17.841 variantes dentro de los 136 “puntos” y se descubrió que 683 tienen una influencia en la regulación genética que influye en el neurodesarrollo.

El estudio plantea la existencia de variantes pleiotrópicas, que son las que afectan a varios trastornos y variantes específicas que están asociadas a una entidad específica. Las variantes pleiotrópicas son más sensibles al cambio y más activas, estarían relacionadas con genes relacionados con el funcionamiento cerebral y la conectividad.

A esta complejidad genética se suma una amplia gama de factores ambientales que tienen la capacidad de modificar el neurodesarrollo.

Desde el National Institutes of Health se lanzó hace 10 años una iniciativa con un enfoque en las neurociencias para definir trastornos mentales y acercarse a su etiología neurobiológica. Este marco de trabajo permite desplazar la investigación desde categorías diagnósticas basadas en síntomas hacia biotipos, enfoque que puede facilitar la implementación de diferentes abordajes terapéuticos.

TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

“El mayor logro es haber ayudado a otros a alcanzar su potencial.”

Rita Levi-Montalcini

El Trastorno del Espectro Autista es una alteración del neurodesarrollo cerebral que se caracteriza por deficiencias en la comunicación e interacción social en presencia de comportamientos e intereses restringidos y repetitivos. Tiene una prevalencia del 1.5 % y se presenta con mayor frecuencia en la población masculina.

Si bien su sello característico es el deterioro de la interacción social suele presentarse acompañado de otras características:

- a. Discapacidad intelectual (30 %)
- b. Déficit de atención (30 - 40 %)
- c. Sensibilidad sensorial alterada
- d. Problemas gastrointestinales
- e. Déficit inmunológico

f. Comorbilidad psiquiátrica asociada: ansiedad, depresión, trastornos del sueño.

g. Mayor riesgo de lesiones

Fisiopatología:

Al estudiar la función y la estructura cerebral de personas con TEA se observa:

- a. sobrecrecimiento cerebral temprano
- b. cambios en la conectividad funcional
- c. hiperconectividad entre las estructuras cerebrales

Se han descrito diferencias anatómicas en la corteza cerebral y en el cerebelo y se observan anomalías metabólicas, alteraciones intestinales, déficit de la función inmunitaria, defectos de la función mitocondrial, alteraciones en el metabolismo oxidación - reducción y en el metabolismo del carbono.

Epidemiología genética:

La heredabilidad genética en los Estados Unidos de Norteamérica y en Europa es entre el 50 y 95 %.

La estimación de la recurrencia entre los hermanos de niños con TEA oscila entre el 3 y el 18%.

Se piensa que una serie de genes pueden estar involucrados en la presentación:

- a. Genes de andamiaje postsináptico (SHANK3)
- b. Genes de contactina (CNTN4)
- c. Genes de la familia de neurexinas (CNTNAP2)
- d. Genes de remodelación de la cromatina (CHD2)

La evidencia hace pensar que las variantes de riesgo genético identificadas entre personas con TEA convergen en vías genéticas comunes.

El riesgo poligénico (efecto acumulativo de múltiples variantes genéticas comunes) se considera un indicador importante de riesgo y es compartido con otros trastornos del neurodesarrollo y con enfermedades psiquiátricas.

También se describe una interacción entre una variante del gen MET y la exposición prenatal a contaminantes del aire, uso materno de vitaminas prenatales y cuadros infecciosos prenatales que aumenta el riesgo de TEA.

La epigenética abarca una amplia gama de información molecular que regula la impronta, la expresión genética y por lo tanto el desarrollo.

La metilación del DNA puede ser modificada por dos vías, por la variación genética, o bien por la exposición a factores ambientales.

Los síndromes de Rett, del Cromosoma Frágil y de Angelman, son causados por desregulación epigenética y cada uno comparte la superposición fenotípica con el TEA.

Al estudiar cerebros de personas afectadas se han encontrado cambios en el ADN como la hipo e hipermetilación y la propagación de marcos de metilación de la lisina y de la histona.

En el TEA se describen alteraciones en los siguientes procesos biológicos:

- a. Remodelación de la cromatina
- b. Adhesión y andamiaje de células sinápticas
- c. Señalización y desarrollo neuronal

Los estudios muestran redes de genes de desarrollo cerebral implicadas en el TEA y se considera el desarrollo fetal como un periodo crítico para su inicio.

También se ha descubierto que redes de genes relacionados con la respuesta inmune y la activación de la microglia se activan en forma diferencial.

Factores de riesgo prenatales y postnatales:

1. Edad de los padres
2. Intervalo entre los embarazos. Déficit nutricional materno
3. Factores inmunes (infecciones bacterianas o virales). En modelos animales, la activación de la respuesta inmunitaria materna puede resultar en fenotipos similares al autismo en la descendencia.
4. Transferencia de anticuerpos maternos. Se observó en forma experimental que la administración de anticuerpos de madres de niños con Trastorno del Espectro Autista a animales de investigación provoca a sus crías alteraciones neuroconductuales. Biomarcadores: Proteína C reactiva, IFN, IL 4, IL 5.

5. Uso de medicamentos. Exposición prenatal a antidepresivos (inhibidores de la recaptación de serotonina), antiasmáticos (agonistas B adrenérgicos), antiepilépticos. Atraviesan la placenta, la barrera hematoencefálica y llegan a la leche materna.

6. Edad gestacional

7. Bajo peso al nacer

8. Enfermedades metabólicas de la madre (obesidad, hipertensión arterial, diabetes)

9. Factores dietéticos, hipovitaminosis D materna, déficit de ácido fólico, etc.

Exposición a tóxicos ambientales:

1 Contaminación del aire

2 Disruptores endocrinos

3 Acumulacion de metales pesados

4 Exposición a campos electromagnéticos artificiales y polarizados

1. Contaminación del aire

Ciertas sustancias químicas atraviesan la placenta y la barrera hematoencefálica acumulándose en el cerebro e interfiriendo con el desarrollo neurológico.

Se consideran contaminantes atmosféricos peligrosos:

- a. Dióxido de Nitrógeno (NO₂)
- b. Ozono
- c. Material particulado: Pm 2.5 y Pm 10

El tercer trimestre del embarazo es un periodo crítico y se ha observado que existe una variante del gen MET que aumenta la susceptibilidad al NO₂.

Las PM son partículas muy pequeñas presentes en el aire que tienen un diámetro de 2.5 a 10 micrómetros. Pueden incluir sustancias químicas orgánicas, polvo, hollín, metales, etc. Cuanto más pequeñas son, mayor es la posibilidad de que atraviesen la barrera placentaria. Según la OMS el límite para la salud es una concentración de 10 ug/m³.

2. Sustancias químicas consideradas disruptoras endocrinas

Dentro de este grupo se encuentran: pesticidas, fungicidas, plaguicidas, dietilbestrol, bifenilos, ftalatos y algunos metales pesados.

Entre los pesticidas se destacan los organofosforados y los trans-nono cloro- organoclorados.

La exposición prenatal a los Organofosforados:

El uso de pesticidas organofosforados en la agroindustria ha dado lugar a exposiciones humanas generalizadas.

Hay evidencia que indica que la exposición prenatal a niveles -incluso bajos- implica para los niños, riesgo de presentar déficits cognitivos, neuroconductuales y trastornos del neurodesarrollo.¹⁰

Para entender las complicaciones en el neurodesarrollo es fundamental diferenciar entre los efectos agudos, tras altas

¹⁰ Irva Hertz-Picciotto, Jennifer B. Sass, Stephanie Engel, Deborah H Bennett, Asa Bradman, Brenda Eskennazi, Bruce Lanphear, Robin Wyatt. Exposición a organofosforados durante el embarazo y el desarrollo neurológico infantil: recomendaciones para reformas políticas esenciales. PLoS Med 15(10): e1002671. doi: 10.137/ journal.pmed. 24 de octubre de 2018.

exposiciones, frente a las complicaciones de exposiciones crónicas. Al inhibir a la enzima Acetilcolinesterasa, los organofosforados pueden causar efectos agudos, incluso la muerte.

Con respecto a la exposición prenatal, la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos concluyó en 2016, que existe “evidencia suficiente de que hay efectos en el desarrollo neurológico que ocurren en niveles de exposición al clorpirifos inferiores a los requeridos para causar inhibición de la acetilcolinesterasa.”

Estas exposiciones pasan desapercibidas por la falta de signos percibibles, tanto para la madre como para el feto, pero se pueden manifestar en forma tardía, por lo tanto, se considera que los pesticidas organofosforados pueden interferir con el neurodesarrollo a un nivel mucho menor, que el considerado antes como seguro.

Por esta razón, la inhibición de la acetilcolinesterasa no debe usarse como biomarcador de la toxicidad de los pesticidas organofosforados en la etapa prenatal.

La toxicidad de los organofosforados puede ser mediada por otros mecanismos que implican la neuroinflamación, la

señalización del receptor de la proteína quinasa C, la resistencia a la insulina, la neurotransmisión dopaminérgica y la interferencia con la síntesis de ADN y el funcionamiento del factor de transcripción nuclear, considerados como mecanismos fundamentales para el neurodesarrollo.

Los resultados de las exposiciones fetales coinciden con asociaciones persistentes en la infancia temprana y tardía. Se describen déficits de memoria y cognitivo y TDAH en niños de 2 a 7 años.

Los niños con altas concentraciones de clorpirifos versus bajas concentración en la sangre del cordón umbilical presentaron alteraciones en el volumen cerebral en las áreas de atención, procesamiento del lenguaje, cognición social y la regulación de la inhibición. Estas anomalías neuroanatómicas son permanentes.

La regulación del uso de los pesticidas varía en todo el mundo y algunos de los pesticidas clasificados como más tóxicos por la ONU para la alimentación y la agricultura y que están prohibidos en algunos países, se exportan a otros.

La exposición prenatal al Bisfenol A:

El bisfenol A es un compuesto aromático utilizado en productos de plástico policarbonato, se lo encuentra por ejemplo en envases, vapores, cosméticos, juguetes, etc.

Un estudio realizado por el Instituto Florey de Neurociencias y Salud Mental de la ciudad de Parkville, Australia y publicado en Nature Communications, comprobó que una mayor concentración materna prenatal en orina de Bisfenol A, se asocia con manifestaciones del TEA a los 2 años y diagnóstico a los 9 años, solo en varones con niveles bajos de la aromatasa. Los niños cuyas madres tenían más alta concentración de Bisfenol A en orina tenían 6 veces más de posibilidades de desarrollar TEA.

Se ha visto que niveles elevados de metilación en la sangre del cordón umbilical, predicen una mayor metilación en la región promotora cerebral If CYP19A1 y que la metilación del gen de la aromatasa media la relación entre una mayor exposición prenatal al Bisfenol A y la metilación del Factor Neurotrófico Cerebral.

El bisfenol A puede modificar el desarrollo del cerebro fetal masculino al silenciar la enzima aromatasa que controla las

neurohormonas necesarias para el desarrollo del cerebro fetal masculino.¹¹

La concentración mayor de Bisfenol A está asociado con la supresión epigenética de la enzima aromatasa. Esta enzima convierte la testosterona en neuro estrógeno.

La relación entre la exposición al Bisfenol A y el TEA era mayor en niños con niveles más bajos de aromatasa.

En estudios de laboratorio realizados en ratones machos, expuestos al Bisfenol A durante la mitad de la gestación, se observó que la supresión de la aromatasa está asociada con cambios anatómicos, neurológicos y de comportamiento, similares a los observados en el TEA.

Se está probando en ratones un ácido graso estrogénico, el ácido 10-hidroxi-2-decenoico, que podría revertir la alteración de la expresión genética.

La exposición prenatal a los Ftalatos:

¹¹ Cristo Simónides, Kristina Vacy, el Grupo de Investigadores del BIS, Wah Chin Boon, Anne Louise Ponsonby. El Trastorno del Espectro Autista masculino está vinculado a la alteración de la aromatasa cerebral por BPA prenatal en investigaciones multimodales y mejora el fenotipo del ratón relacionado. Nature Communications 15, Número 6367, 7 de agosto de 2024.

Los ftalatos son sustancias químicas que tienen como función hacer que los plásticos sean más flexibles y que duren más, ayudan a disolver otros materiales y pueden estabilizar fragancias. Se encuentran en cosméticos, fragancias, productos de limpieza, elementos de construcción, etc.

Son disruptores endocrinos que actúan de dos formas, en primer lugar sobre la función tiroidea materna y fetal y en segundo lugar al reducir la producción de andrógenos fetales.

Tanto la acción sobre la regulación tiroidea de la madre, como la reducción de la producción de andrógenos fetales, son críticos para el desarrollo temprano del cerebro.¹²

Estudios de laboratorio han verificado que muchos metabolitos de ftalatos tienen capacidad para inhibir la producción de testosterona en ratas macho durante el desarrollo cerebral. En una revisión reciente realizada sobre los efectos en los seres humanos, se observó que los ftalatos -excepto MEP- tenían incidencia sobre la reproducción y niveles bajos de

¹² Youssef Oulhote, Bruce Lanphear, Joseph M. Braun, Glenys M. Webster, Tye E. Arbuckle, Taylor Etzel, Nadine Forget-Dubois. Exposición gestacional a ftalatos y ácido fólico y rasgos autistas en niños canadienses. *Environmental Health Perspectives*. Volumen 128, Número 2, CID 027004, 19 de febrero de 2020.

testosterona. Hay estudios que muestran que tienen efectos neuroconductuales en los niños.

Los ftalatos inducen cambios en los perfiles de metilación del ADN, sobre todo en genes involucrados en la respuesta de andrógenos y estrógenos, respuesta inflamatoria, función endocrina y fertilidad masculina.

El mecanismo epigenético de la toxicidad de los ftalatos es a través de la metilación del ADN y la expresión de genes clave del neurodesarrollo.

Hay evidencias que la suplementación con ácido fólico puede ser útil para mitigar la toxicidad por ftalatos y otros neurotóxicos

Un estudio realizado en 6 ciudades de Canadá sobre 641 niños sugiere que la exposición materna prenatal a ftalatos durante el primer trimestre gestacional puede estar asociada con Trastornos del Neurodesarrollo. Para ello se analizó en la etapa prenatal la concentración de ftalatos en la orina materna y su relación con la aparición posterior de alteraciones neuroconductuales en los niños.

El metabolismo del folato es necesario para la biosíntesis de nucleótidos y participa en la síntesis de fosfolípidos y

neurotransmisores esenciales. La ingesta reducida de folato puede reducir la disponibilidad de donadores de metilo celular durante periodos críticos del desarrollo, lo cual podría interferir en la producción de factores del neurodesarrollo.

Un bajo nivel de folato se asocia con disminución en la metilación del ADN en humanos y se ha comprobado en estudios de laboratorio, que la deficiencia de donantes de metilo se asocia con la hipometilación del ADN en cerebros de ratas y en los genes que controlan el desarrollo cerebral en fetos de rata.

3. Acumulación de Metales pesados:

Los metales pesados más representativos son el plomo, el mercurio y el aluminio.

Dentro de esta categoría se debe dar particular importancia al tema de las vacunas, ya que tienen sustancias agregadas que pueden ser tóxicas, entre ellas los metales pesados. A continuación se mencionan sustancias agregadas en la fabricación de las vacunas que pueden tener repercusión en la salud humana:

1. Conservantes: el Timerosal (etilmercurio) se utiliza para evitar la contaminación bacteriana.

2. Adyuvantes: como las sales de aluminio que se usan para potenciar la respuesta inmune.

3. Estabilizadores: gelatina, lactosa, sorbitol y albúmina que evitan la degradación del antígeno.

4. Antibióticos en trazas: Neomicina, estreptomicina o polimixina B con las que se busca evitar la contaminación bacteriana.

5. Residuos del proceso de cultivo: proteínas del huevo en vacunas producidas en embriones de pollo, por ejemplo en las vacunas de la gripe.

Células de levadura, en vacunas contra la hepatitis B.

Formaldehído que se usa para inactivar virus o toxinas.

6. Otros: el Polisorbato 80 es un emulsionante que se usa también en alimentos y el 2-fenoxietanol utilizado como conservante

Se consideran neurotóxicos a numerosos metales pesados: Pb, Cd, Mn, Cr, Ni, Hg, etc.

En el año 2023 se realizó en Taiwán un estudio sobre una población de 977 niños, comprendidos entre los 5 y 6 años de

edad, con el fin de evaluar la exposición mixta al Cd, Mn, As, Cr, Pb y Ni en los comportamientos psicosociales.¹³

Se observó una relación entre la exposición a metales pesados y rasgos de TDAH. El Cr y el Pb contribuyeron a dos tercios de los efectos adversos.

La exposición a metales mixtos aumentó el riesgo de síntomas de falta de atención e hiperactividad.

El plomo es el metal neurotóxico que más frecuentemente causa déficits en las funciones neuroconductuales y aumenta el riesgo de TDAH, aún en dosis muy bajas. No existe un umbral seguro para el neurodesarrollo

Se observó que los niños hiperactivos tenían un nivel de plomo urinario mayor que sus hermanos sin síntomas.

En un área industrializada del suroeste de España se informó la relación dosis respuesta entre los niveles totales de As urinario y la falta de atención en la escuela.

En Chile, los niños con la concentración de As más alta en orina, tenían mayor riesgo de desarrollar TDAH.

¹³ Ching-chun Huang, Shih-chun Pan, Wei-shan Chin, Jing-fang Hsu, Yue Leon Guo. Metales pesados urinarios y síntomas de déficit de atención e hiperactividad en niños en edad preescolar: un análisis de exposición mixta. Ecotoxicología y seguridad ambiental. Volumen 268, diciembre de 2023, 115714.

Se sabe que la dopamina es el neurotransmisor responsable de numerosos procesos entre ellos la atención y la motricidad. Se piensa que el Pb puede atravesar la BHE e interrumpir la vía de la dopamina. En ratones producen una modificación epigenética a nivel de las histonas que se traduce en hiperactividad.

El As ocasiona alteración del hipocampo con déficits conductuales.

Otro mecanismo de acción de los metales pesados es por el mecanismo del estrés oxidativo y la peroxidación lipídica cerebral.

El Timerosal

De acuerdo a estudios del Austin Research Institute de EEUU para el año 1997 el Trastorno del Espectro Autista de inicio tardío o de regresión corresponde al 80 % del total de casos. El nivel de crecimiento de los casos hace pensar que se trata de una condición adquirida.

Diferentes estudios mostraron que el incremento de casos coincide con el aumento tanto de las dosis de las vacunas pediátricas como a la dosis total del timerosal.

El timerosal es un preservante y antiséptico compuesto en un 49.6% por mercurio orgánico conocido como etilmercurio.¹⁴

El etilmercurio se disocia en el organismo en etilmercurio y tiosalicilato, es altamente inestable y liposoluble, por lo tanto puede atravesar fácilmente la placenta y la BHE. Puede depositarse en el cerebro donde se transforma en mercurio inorgánico. el cual se acumula con una vida media de entre 227 y 540 días. El mercurio orgánico puede unirse al glutatión y a proteínas plasmáticas, como la metalotioneína, que evita el transporte del mercurio fuera de la célula.

Las dosis de exposición al mercurio en EEUU se incrementaron de forma progresiva:

Nacidos entre 1950-1970: 50 ug de Hg

Nacidos entre 1971-1975: 75 ug de Hg

Nacidos desde 1992: 187 ug de Hg

La dosis recibida en los primeros 6 meses de vida se incrementó 3 veces en 20 años. A los 18 meses la cifra asciende

¹⁴ Luis Maya, Flora Luna. El Timerosal y las enfermedades del neurodesarrollo infantil. Departamento de Medicina Interna, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

a 237.5 ug y si se suman las vacunas de la influenza se sube a 275 ug. de Hg.

Estos planes de vacunación fueron aprobados por el Centers for Disease Control and Prevention y por la US Food and Drug Administration de los EEUU.

S. Bernard y colaboradores fueron los primeros en observar una relación causal entre la exposición al mercurio y el Trastorno del Espectro Autista.

En la actualidad se considera que el TEA se puede presentar de dos formas:

Tipo I: desde el nacimiento, de base genética.

Tipo II: tardía o de regresión, en la que si bien existe una predisposición genética, se debe a una exposición a sustancias tóxicas como metales pesados e inmunológica como exposición a virus atenuados.

En la actualidad, se cuenta con información que muestra que el etilmercurio tiene menor tiempo de vida plasmática ya que por su alta liposolubilidad, atraviesa más fácilmente la BHE en relación con el metilmercurio, depositándose siete veces más en el Sistema Nervioso Central como mercurio inorgánico, que es la forma mercurial más tóxica.

Las vacunas no constituyen la única forma de exposición al mercurio, también lo son otras fuentes -cuando están contaminadas- como el pescado, la leche materna, el agua, etc. Un estudio realizado por la European Medical Evaluation Agency ha establecido que esas fuentes -fuera de las vacunas- representan entre 80 y 100 ug más de mercurio por año.

Estudios realizados en Canadá han comprobado que la exposición al timerosal de las vacunas representa solo el 50 % de la exposición al mercurio durante los primeros doce meses de vida.

Otro tema es que los rangos de toxicidad se establecen en función de la persona adulta y no se contempla el peso y la superficie corporal en el periodo prenatal ni en la primera infancia.

Se han realizado 6 estudios epidemiológicos poblacionales retrospectivos en EEUU para evaluar la asociación de exposición al Timerosal y la aparición de TEA. De estos estudios, en cinco se encontró relación mientras que en uno no se confirmó.

Estudios realizados en Reino Unido, Suecia y Dinamarca tampoco encontraron relación, pero en esos países la exposición

al mercurio de las vacunas es mucho menor -75 ug, 75ug, 125 ug respectivamente- mientras que en EEUU la exposición alcanza a 237,5 ug.

Otro punto de interés es que los esquemas de vacunación no son iguales y aquí tiene importancia el grado de maduración cerebral en el momento de la vacunación, por lo tanto los resultados de los estudios no pueden extrapolarse

A partir de 1999 comienza en EE.UU. el retiro progresivo del timerosal de las inmunizaciones pediátricas.

Estudios moleculares han demostrado que todas las formas de mercurio son neurotóxicas y afectan el desarrollo.

Estudios realizados en niños con TEA han permitido detectar que tienen menor capacidad de excreción de Hg y otros metales pesados y que esta capacidad se vería modificada al administrar sustancias quelantes.

El exceso de excreción de porfirinas es un marcador biológico de la intoxicación crónica con metales pesados. Se describe como patrón de la intoxicación por mercurio la elevación urinaria de la pre-coproporfirina (keto-iso coproporfirina) y de la penta carboxi porfirina.

Nataf y colaboradores estudiaron el nivel de porfirinas urinarias en 269 niños con TEA en la ciudad de París y observaron una excreción de porfirinas 2,6 veces mayor en comparación con el grupo control.

Un subgrupo de Niños con Trastorno del Espectro Autista fue medicado con un quelante de metales pesados, el ácido dimercaptosuccínico (DMSA) mostrando la eliminación normal de porfirinas.

Lo que sugiere una relación entre el Hg y el Trastorno del Espectro Autista.

Además de ser un biomarcador, la excreción de las porfirinas podría tener alguna incidencia en las manifestaciones conductuales del TEA como por ejemplo la epilepsia y la agitación, ya que estos metabolitos se unen a receptores benzodiazepínicos cerebrales.

Otro hallazgo metabólico en niños con TEA es la menor capacidad de sulfatación lo que disminuye la eliminación del mercurio. El mercurio se une a grupos sulfhidrilos y esto permite su eliminación.

También estos niños presentan disminución de la cisteína (19% de reducción) y del glutatión (46% de reducción) en comparación al grupo de niños de control.

La glutatión es un tripéptido sintetizado a nivel hepático a partir de la glicina, glutamato y cisteína. Su función es proteger al organismo de sustancias tóxicas, como el mercurio al unirse a sus radicales sulfhidrilos. Es un antioxidante que interfiere con la formación de radicales libres. Se ha descrito la disminución del nivel de glutatión en niños con Trastorno del Espectro Autista, lo que aumenta la susceptibilidad al daño por metales pesados, especialmente el mercurio.

Se han descrito polimorfismos genómicos específicos para enzimas en el ciclo de la metionina y la transulfuración que explican la susceptibilidad genética aumentada a la intoxicación por metales pesados en niños con TEA. Estas rutas metabólicas tienen por función la eliminación de los metales pesados, entre ellos el mercurio.

Estudios en células humanas han mostrado que en concentraciones mínimas el timerosal lesiona células nerviosas, fibroblastos y linfocitos T al causar daño en las mitocondrias, estrés oxidativo y depleción de Glutatión.

La toxicidad del mercurio también depende de la presencia de otros factores como por ejemplo: asociación a otros metales pesados (zinc, cadmio, plomo, aluminio), enfermedades concomitantes, uso de antibióticos (ampicilina, neomicina, tetraciclinas), susceptibilidad genética, nivel de testosterona, etc.

La exposición a dosis mínimas de timerosal como se presenta en las vacunas, con una disolución de 1:10.000 causa la muerte del 43 % de las neuronas en 24 horas pero si se asocia con aluminio se produce la muerte del 90% de las neuronas.

Esta toxicidad sinérgica es preocupante ya que se utilizan ambos metales pesados en algunas vacunas.

El aluminio es neurotóxico actúa sobre los neurotúbulos, inhibe las enzimas reparadoras de ADN, interfiere en las enzimas antioxidantes, interfiere en enzimas de la mitocondria, etc.

En un estudio realizado por Wally y colaboradores se ha concluido que la exposición a metales pesados que incluye al plomo, mercurio y aluminio, puede incidir en las enfermedades del neurodesarrollo a través de la inhibición de las vías metabólicas de la metilación del ADN y la disminución de

factores de crecimiento como el factor de crecimiento neurotrófico, factor neurotrófico cerebral y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I.

Otros estudios in vitro sobre neuronas han demostrado que concentraciones nanomolares o micromolares provocan muerte neuronal, neurodegeneración, daño a las membranas celulares y alteraciones en el ADN. También puede interrumpir vías de comunicación entre las neuronas.

A nivel del sistema inmune se ha confirmado que el timerosal altera in vitro la función de las células dendríticas de ratones que actúan como presentadoras de antígenos y promueven la activación de los linfocitos T.

A dosis bajas actúa suprimiendo señales internas y aumentando la liberación de interleuquinas y a grandes dosis provoca la muerte celular.

Llama la atención que ningún estudio de bioseguridad fue exigido por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU o el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de EE.UU. a las compañías farmacéuticas, a pesar de existir investigaciones sobre la toxicidad.

Un estudio realizado en marzo de 1983 por Kravchenko y colaboradores publicado en *Microbiology epidemiology Immunology*, demostró los efectos tóxicos del timerosal en cultivos celulares. “El método de subcultivo con el preparado introducido permite determinar la toxicidad de los componentes específicos e inespecíficos de vacunas y sueros a partir del recuento de células muertas y dañadas. La acción tóxica de los preparados destruye y daña las células en el lugar de la inyección, induciendo así la formación de autoantígenos cuyo efecto en el organismo es impredecible. De este modo se ha descubierto que el timerosal, comúnmente utilizado como conservante, no solo ejerce su efecto tóxico principal, sino también es capaz de alterar las propiedades celulares. Este hecho sugiere que el uso del timerosal para la conservación de preparados médico-biológicos, especialmente los destinados a niños, es inadmisibile.”

A raíz de estos hallazgos la URSS retiró el timerosal de las vacunas infantiles en la década de los años 80.¹⁵

¹⁵ AT Kravchenko y otros. Evaluación de la acción tóxica de preparados profilácticos y terapéuticos en cultivos celulares. Detección de propiedades tóxicas en preparados biológicos- médicos mediante el grado de daño celular en la línea celular continua L 132. *Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* marzo marzo 1983.

Un informe realizado en junio de 1991 por la compañía farmacéutica que licenció la sustancia hace constar que en estudios de animales “el componente mercurial ha causado efectos sistémicos en los animales de experimentación, incluyendo retardo conductual de leve a severo y compromiso de la coordinación motora.” Por este informe el timerosal fue retirado de las vacunas de uso veterinario en 1992.

Finalmente el National Toxicology Program declaró al timerosal como carcinógeno experimental y teratogénico y desde el año 1999 se retiró de las vacunas pediátricas en EE.UU.

La Asociación Americana de Pediatría en un reporte técnico del año 2001 afirma que: “El feto en desarrollo y los niños pequeños, son desproporcionadamente afectados por la exposición al mercurio, debido a que muchos aspectos del desarrollo, particularmente la maduración cerebral, pueden ser afectados por la presencia del mercurio.”

La otra forma de exposición a metales pesados es a través de la contaminación ambiental. Palmer y colaboradores estudiaron en Texas, la exposición ambiental al mercurio como factor de riesgo para desarrollar el TEA.

Compararon la tasa de autismo, desde el año 1990 hasta el año 2000 en 31 distritos de Texas, con las tasas de liberación de mercurio ambiental. Se observó que por cada 1000 libras de mercurio liberados al medio ambiente se registró un aumento tanto en la necesidad de servicios especiales de educación (43%) como en la prevalencia del TEA (61%).

Otro estudio del National Institute of Environmental Health Sciences de EEUU, que fue llevado a cabo por el investigador Wyndham y colaboradores, compararon la exposición ambiental en la Bahía de San Francisco a 19 sustancias tóxicas, en 284 niños con Trastorno del Espectro Autista, con un grupo control de niños sanos. Se concluyó que existe una asociación entre el riesgo de desarrollar el TEA y la exposición ambiental a metales pesados (mercurio, cadmio y níquel), tricloroetileno y cloruro de vinilo.

Según el Autism Research Institute existe una relación entre la exposición a sustancias tóxicas y la aparición del TEA:

1. Exposición al Hg inorgánico (Timerosal) y su interacción con otras toxinas de las vacunas como el aluminio y el formaldehído.

2. Aumento de las vacunaciones y refuerzos. Especialmente la vacuna del sarampión, contenida en la triple viral (sarampión, rubéola, varicela)

3. Múltiples vacunaciones dadas antes de los 6 meses de vida. Vacuna contra la hepatitis B.

4. Incremento de la contaminación ambiental. Presencia de metales pesados, pesticidas, herbicidas, fungicidas, percloratos, químicos de uso militar.

5. Utilización de antimonio en la ropa infantil.

6. Déficit nutricional durante el embarazo y la primera infancia.

7. Uso de drogas en el periodo prenatal.

4. Exposición a campos electromagnéticos

“Si quieres encontrar los secretos del universo, piensa en términos de energía, frecuencia y vibración.”

Nikola Tesla

En las últimas décadas se han introducido numerosas tecnologías, dentro de las cuales se encuentran las aplicaciones inalámbricas, sin conocer con certeza su impacto sobre la salud.

Hay evidencias de que las consecuencias fisiológicas de la exposición a los CEM/RFR y los efectos fisiológicos encontrados en el TEA guardan similitudes.

En una revisión del año 2013 Herbert y Sage reportaron similitudes entre los fenómenos fisiopatológicos encontrados en las personas con TEA y los impactos fisiológicos de las MF/RF de ELF como:

- a. Incremento del estrés oxidativo
- b. daño de los radicales libres
- c. deterioro del funcionamiento de los canales y membranas celulares
- d. disfunción mitocondrial
- e. problemas inflamatorios
- f. alteraciones neurológicas
- g. desregulación electrofisiológica
- h. proteínas de estrés celular

- i. deficiencias de antioxidantes como por ejemplo el glutatión
- j. genotoxicidad
- k. déficit inmunitario

Estas similitudes no implican causalidad, pero sí puede pensarse, que la exposición a campos electromagnéticos, puede influir sobre la salud de la población en general y mucho más, sobre la etapa del neurodesarrollo.¹⁶

En un trabajo publicado en *Pathophysiology* 16 (2,3) 2009 se relaciona la exposición a CEM creados por el hombre con efectos biológicos de impacto sobre la salud, como por ejemplo: genotoxicidad, neurotoxicidad, efectos reproductivos y de desarrollo, estrés fisiológico, efectos sobre la barrera hematoencefálica, efectos sobre el sistema inmune, varios tipos de cáncer, como cáncer de mama, glioma y neuroma del acústico y enfermedad de Alzheimer.

¹⁶ Igor Belyaev, Amy Dean, Horst Eger, Gerhard Hubmann, Reinhold Jandrisovits, Markus Kern, Michael Kubdi, Hanns Moshhammer, Piero Lercher, Kurt Muller, Gerd Oberfeld, Peter Ohnsorge, Peter Pelzmann, Claus Scheingraber y Roby Thill. Directriz EMF de EUROPEAN 2016 para la prevención, diagnóstico y tratamiento de problemas y enfermedades relacionadas con los CEM. Volumen 31, Número 3, 25 de julio de 2016.

Hay numerosos informes sobre este tema como el Informe BioInitiative 2012, el Informe final INTERPHONE de la OMS 2010 y la Monografía RFR de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la OMS. En esta última se considera a la RFR como posible carcinógeno humano del Grupo 2B.

El informe BioInitiative 2012 incluye secciones sobre la evidencia de los efectos sobre el DNA, la expresión génica y proteica, la función inmune, alteraciones neurológicas y del comportamiento, alteraciones en la BHE, presencia de tumores cerebrales y neuromas acústicos, leucemia infantil, alteraciones en la concentración de la melatonina, la enfermedad de Alzheimer, el cáncer de mama, trastornos en el campo de la fertilidad y de la reproducción, trastornos fetales, neonatales y por último incluyen el TEA.

A nivel neurológico los CEM de baja frecuencia interactúan con la superficie de la membrana celular e inducen una cascada de procesos intracelulares ya que actúan sobre los receptores de N-metil-D- aspartato, dopamina y serotonina.

En el campo de la fertilidad humana se han descrito alteraciones en el conteo, movilidad y patología del espermatozoide.

Estudios en animales mostraron daños oxidativos y del ADN, cambios patológicos en los testículos de los animales, disminución de la movilidad y visibilidad de los espermatozoides y otras alteraciones de la línea germinal.

También se observan resultados adversos en algunos partos de mujeres expuestas a CEM. Un estudio realizado en California mostró una asociación entre aborto espontáneo y el valor máximo medido con un dosímetro corporal de campo magnético de 24 hs.

En un estudio de 6 años se observaron los niveles de hormonas sanguíneas y se detectó una disminución de la testosterona en relación con el uso de teléfonos celulares móviles, como así también con la proximidad a estaciones de telefonía móvil. También se detectó una disminución de los niveles de ACTH, cortisol, T3 y T4, tanto en hombres como en mujeres.

Con respecto a la exposición a los CEM en la etapa fetal y en la primera infancia en el informe BioInitiative 2012 el investigador Sage señala: “La exposición fetal y de la primera infancia a la radiación de los teléfonos celulares y las tecnologías inalámbricas en general, puede ser un factor de riesgo de

hiperactividad, trastornos de aprendizaje y problemas de conducta en la escuela.”

La exposición de células vivas a RFR de baja intensidad altera el funcionamiento de vías claves que se manifiestan por:

1. Especies reactivas de oxígeno
2. La activación de la peroxidación
3. Daño oxidativo del ADN
4. Cambios en la actividad de las enzimas antioxidantes

Se puede inferir que la RFR provoca efectos oxidativos en los sistemas biológicos generando efectos patológicos sobre la salud humana. Su participación en las vías de señalización celular explica diversos efectos biológicos que pueden determinar la aparición de patologías cancerosas y no cancerosas.

Las revisiones proporcionan evidencia de una interacción directa entre los campos eléctricos, los campos magnéticos estáticos y la REM con los canales de calcio dependientes de voltaje (VGCC).

El aumento del Ca^{2+} intracelular producido por dicha activación de los VGCC puede producir múltiples respuestas reguladoras, incluyendo el aumento del óxido nítrico producido a través de la acción de las dos sintetetasas de óxido nítrico dependientes de Ca^{2+} / calmodulina, nNOS y eNOS.

El óxido nítrico reacciona con el superóxido para formar peroxinitrito, un oxidante no radical, que puede producir productos radicales, incluyendo radicales hidroxilo y NO_2 .

El peroxinitrito es la molécula más dañina y potente que se produce durante nuestro metabolismo, su vida media es comparativamente larga y suficiente como para atravesar membranas biológicas, difundir en uno o dos diámetros celulares y permitir interacciones con la mayoría de las biomoléculas y estructuras críticas (membranas celulares, ADN nuclear, ADN mitocondrial, organelas celulares y procesos metabólicos esenciales).

El monóxido de nitrógeno elevado, la formación de peroxinitrito y la inducción de estrés oxidativo, pueden estar asociados a inflamación crónica, daño de la función y estructura mitocondrial, así como pérdida de energía (disminución del ATP).

LA CARRERA ENERGÉTICA

“Me enseñaron que el camino del progreso no era rápido ni fácil.”

Marie Curie

Es indiscutible que la energía es el sustento de la vida actual y permitió a la humanidad alcanzar numerosos logros. Sin embargo, esto tiene un alto costo para la vida y la salud de todas las especies. La salud humana no es la excepción.¹⁷

En los últimos cien años la exposición a sustancias tóxicas derivadas de esta carrera por obtener energía aumentó de forma exponencial.¹⁸

En el siglo XIX, la revolución industrial basada en la explotación del carbón, permitió la provisión energética a barcos, trenes, fábricas, etc. El siglo XX dio lugar a la provisión

¹⁷ Elizabeth Bravo. Los impactos de la explotación petrolera en ecosistemas tropicales y la biodiversidad. Acción ecológica, mayo 2007.

¹⁸ Jose L. Domingo, Montse Marqués, Martí Nadal, Marta Schuhmacher. Riesgos para la salud de la población que vive cerca de complejos industriales petroquímicos. Riesgo de cáncer: una revisión de la literatura científica. Investigación ambiental. Volumen 186, julio de 2020, 109495.

energética a través del petróleo y del gas (calefacción y electricidad).

Durante la segunda guerra mundial se descubre el poder de la energía nuclear, que en un principio es utilizada como arma de destrucción y luego para la producción de electricidad.

Hablar de dominio energético significa hablar de poder y control a nivel mundial, a nivel geopolítico se ve como el control del suministro energético permite a países alcanzar un nivel de bienestar económico mucho mayor, que otros que tienen dependencia en el campo energético.

Este engranaje de producción está en manos de grandes compañías cuyo objetivo, -como es lógico- es la ganancia y la rentabilidad de la inversión. Naciones enteras son -en mayor o en menor medida- piezas de un juego de ajedrez de estas grandes empresas.

La contaminación petroquímica se origina por la liberación de sustancias tóxicas al medio ambiente derivadas de la industria petroquímica.

Se producen durante la transformación del petróleo y del gas natural en productos químicos y en materias primas para la manufacturación de miles de materiales usados en la vida

cotidiana. Afecta principalmente el aire pero también daña el agua y el suelo. Tanto afecta a la salud humana la proximidad a esta tipo de industrias que existe una zona conocida como LaPlace en Louisiana, a orillas del río Mississippi, que es conocida por la población con el nombre de Cancer Alley o “callejón del cáncer” por la alta incidencia de cáncer de pulmón, vejiga y leucemia en sus residentes.

La producción petroquímica actual es 15 veces mayor que en 1950. En Estados Unidos la prevalencia de trastornos del neurodesarrollo, enfermedades respiratorias, diabetes y cáncer ha ascendido del 28 % al 150 % entre 1990 y 2019.¹⁹

No es de extrañar que haya una similitud al comparar los mapas que grafican la distribución del Trastorno del Espectro Autista a nivel mundial, con los mapas que muestran a los mayores países productores de petróleo y de gas del mundo.

Por ejemplo, nos podemos preguntar: qué tienen en común países como Dinamarca, Nigeria o Qatar?

¹⁹ Tracey J Woodruff. Health effects of fossil fuel-derived endocrine disruptors. The New England Journal of Medicine, 390; 10, March 7, 2024.

Pues bien, los tres muestran una tasa muy alta de Trastorno del Espectro Autista y en los tres su población está expuesta a la industria petroquímica.

Esto también se observa en otros países productores de petróleo y gas como Estados Unidos de Norteamérica, Rusia, China, Arabia Saudita, Emiratos Árabes Unidos, India, Australia, Canadá, etc.

No hay dudas que la actividad económica mundial requiere del suministro energético, pero hay que establecer cuál es el impacto para el ecosistema y para la salud humana. Dentro de esta salud, se encuentra especialmente la integridad de los niños por nacer y de la infancia.

No se puede establecer una causalidad entre la industria petroquímica y los trastornos del neurodesarrollo, sin embargo, la coincidencia de un aumento tan significativo entre la producción de energía y el alto consumo energético, con respecto a las áreas geográficas de mayor prevalencia de los trastornos del neurodesarrollo, debería al menos, llamar a la reflexión.

EEUU, Rusia y oriente medio son claves en la producción y comercialización de la energía basada en productos fósiles.

En Estados Unidos de Norteamérica 115.000 niños por año desarrollan Trastorno del Espectro Autista, esto corresponde a 315 niños cada día. El 88 % de estos niños presenta algún grado de regresión, entonces se puede pensar que 277 niños sufrieron algún tipo de exposición.

Es paradójico que las áreas del planeta con mayor producción energética y tan industrializadas, sean al mismo tiempo, las que presentan el mayor número de niños con trastornos del neurodesarrollo.

¿En dónde radica la verdadera riqueza de un estado?

Un estudio realizado en Taiwán en el año 2022 evaluó el riesgo de vivir cerca de industrias petroquímicas y el riesgo de TDAH. Los estudios realizados revelaron que los residentes de municipios cercanos a estas industrias (altamente afectados por vientos con componentes petroquímicos y con altas concentraciones de benceno) se asociaron con un mayor riesgo de TDAH.²⁰

²⁰ Ching-chun Huang, Shih-chun Pan, Wei-shan Chin, Yu-cheng Chen, Chin-yu Hsu, Pinpin Lin, Pau-chung Chen, Yue Leon Guo. Vivir cerca de industrias petroquímicas y el riesgo de trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños. Investigación Ambiental. Volumen 212, Parte A, septiembre de 2022.

Hay investigaciones sobre el impacto medioambiental de la industria petroquímica, en los que se establece una relación con el aumento del riesgo fetal, ya que se liberan al medio ambiente contaminantes como:

1. Compuestos orgánicos volátiles (COVs).

Benceno, tolueno, xileno y estireno. Atraviesan la barrera placentaria y están relacionados con aborto espontáneo y bajo peso al nacer. El Benceno tiene mayor riesgo de leucemia en la infancia.

2. Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPS)

Se originan por la quema incompleta del petróleo y sus derivados. Generan daño genético, estrés oxidativo y riesgo de parto prematuro.

3. Metales pesados. plomo, mercurio, cadmio y

arsénico. El plomo está relacionado con el deterioro cognitivo y el parto prematuro. El mercurio está descrito en casos de parálisis cerebral y deterioro cognitivo. Mientras que el arsénico se relaciona con mayor número de malformaciones congénitas y de abortos.

4. Partículas finas: (PM2.5 y PM10) y gases (SO₂, NO_x, Ozono troposférico). Se asocian con reducción del flujo sanguíneo placentario, muerte fetal, parto prematuro y bajo peso al nacer.

5. Disruptores endocrinos: Entre otros se encuentran los ftalatos, bisfenoles y dioxinas que están presentes en plásticos y subproductos petroquímicos. Se relacionan con alteraciones hormonales, riesgo de malformaciones a nivel reproductivo y pubertad precoz.

Efectos sobre el embarazo y fetal:

- a. Aborto espontaneo
- b. Bajo peso al nacer
- c. Parto prematuro
- d. Malformaciones congénitas: anomalías en la formación del tubo neural y del corazón, labio leporino, etc.
- e. Deterioro neurocognitivo: disminución del coeficiente intelectual y aumento de riesgo de TEA / TDAH

Actualmente, muchos países están invirtiendo en energías renovables, la energía solar y la eólica son las de mayor crecimiento y además son de bajo costo.

Otro tema es el almacenamiento de la energía a través de baterías como las baterías de litio, de sodio, baterías de estado sólido, etc.

El hidrógeno verde se está empezando a utilizar como alternativa para la industria pesada (acero, cemento, industria marítima). Por último mencionaremos la fusión nuclear que se encuentra aún en fase experimental.

De todas estas formas de energía se requiere el estudio de su impacto en el medio ambiente y el neurodesarrollo humano.

Según un informe del Foro Económico Mundial, se logró a nivel mundial, que en la primera mitad del año 2025, las energías renovables hayan generado más electricidad que el carbón.

La demanda mundial de electricidad se incrementó en un 2,6 % durante este periodo, pero el incremento de la capacidad de energía solar y eólica permitió compensar ese aumento. Del total de la energía global, las energías renovables participaron

en un 34.3 %, mientras que la energía derivada del carbón participó en el 33.1%.

Tras décadas de lentitud, el progreso global en la transición energética se ha acelerado. Se prevé que la energía solar representará el 80 % del aumento de la energía renovable para el año 2030.

Mientras que en EEUU el proceso de transición energética se ha desacelerado -lo que podría retrasar las reducciones globales de emisiones en unos 5 años-, en otros países se ha incrementado. Por ejemplo, en China se concentra más de la mitad de todas las instalaciones solares y eólicas construidas este año.

La llegada de la inteligencia artificial ofrece otro reto, ya que sus centros de datos tienen un altísimo consumo eléctrico, por otro lado, la inteligencia artificial puede ser una herramienta valiosa para la transformación energética.

Si bien, en algunos países existe un interés en la transformación energética hacia las fuentes de energía renovables, no se observa un panorama alentador en referencia a la producción de otros derivados de la industria petroquímica, potencialmente tóxicos para la salud humana.

Si se analiza la situación actual desde los principios bioéticos, se puede decir que:

El principio de autonomía, tan valorado en el mundo moderno, no es tenido en cuenta, ya que la mayoría de la población desconoce el riesgo de la exposición ambiental, con el que convive en forma diaria. Sin conocimiento, no se pueden tomar decisiones, no se puede elegir en libertad.

El otro principio vulnerado es el de la justicia, la equidad social frente a la carga de la contaminación ambiental, no es igualitaria. Los sectores más marginales de la sociedad viven en los lugares más desprotegidos. Pero hay otro aspecto de la desigualdad ante el impacto de la toxicidad medioambiental y es la particular vulnerabilidad de la vida humana intrauterina. El bajo peso, el alto índice mitótico y la inmadurez de sistemas enzimáticos y de las barreras de protección, como por ejemplo la BHE, hacen de la vida prenatal una ventana crítica para la neurotoxicidad. Es por ello, que desde todo punto de vista, la exposición a sustancias tóxicas en esta etapa del desarrollo es una situación injusta.

Y por último, el Principio fundante de la bioética, el del Respeto por la Vida y la Integridad, dentro de esta carrera por el poder global (a través del control energético), es dejado de lado.

La economía se ha apropiado de la vida humana y ni siquiera se tiene en cuenta la vida intrauterina, ya que incluso a ese lugar, que tendría que ser el más protegido, llega la contaminación ambiental.

CONCLUSIONES

“Por consiguiente, urge una mirada más amplia que nos permita no solo admirarnos por las maravillas del progreso, sino también es apremiante prestar atención a otros efectos que probablemente ni siquiera podían imaginarse un siglo atrás. Se nos pide nada más que algo de responsabilidad ante la herencia que dejaremos tras nuestro paso por este mundo... todo está conectado y nadie se salva solo.”

Francisco²¹

La actividad humana impacta sobre el medio ambiente provocando un deterioro sobre la naturaleza en general y la humana en particular.

Sustancias consideradas neurotóxicas se encuentran presentes en el medio y ocasionan un impacto en la salud humana.

²¹ Francisco. Exhortación Apostólica Laudate Deum. A todas las personas de buena voluntad sobre la crisis climática. 1, 18 y 19.

Este impacto se registra en todas las etapas de la vida, incluida la prenatal.

El neurodesarrollo humano es un periodo de particular vulnerabilidad. En cualquiera de las etapas del neurodesarrollo (proliferación celular, migración, diferenciación, apoptosis, sinaptogénesis, mielinización) se puede observar la acción de neurotóxicos.

El neurodesarrollo se extiende más allá del nacimiento y la neurotoxicidad se puede dar durante todo el neurodesarrollo que incluye además del periodo prenatal, las etapas posteriores al nacimiento caracterizadas por la sinaptogénesis y la mielinización.

La toxicidad en la etapa prenatal es propia de la misma. Se desconocen con exactitud las dosis y tiempos de exposición en que una sustancia puede ser considerada como neurotóxica en este periodo.

La neurotoxicidad puede ser acumulativa.

La neurotoxicidad puede ser mixta.

Los trastornos del Neurodesarrollo son multifactoriales.

Existe una determinación genética y en algunos Trastornos del Neurodesarrollo se conoce con mayor precisión.

La alta incidencia actual de algunos Trastornos del Neurodesarrollo se explica por la interacción genética y medioambiental.

Se puede considerar que el impacto ambiental es derivado de procesos industriales: agroindustria, industria farmacológica, industria petroquímica y a esto se tiene que sumar la aparición de nuevas tecnologías, como por ejemplo, las que utilizan ondas electromagnéticas.

Toda sustancia debe ser testeada y considerada potencialmente nociva, mientras no se demuestre lo contrario, para la vida, la salud y el neurodesarrollo humano, tanto en el periodo prenatal como en la infancia.

Se requieren nuevos enfoques en la determinación temprana de la toxicidad de las sustancias durante la vida prenatal e infancia con un fin preventivo.

El acceso a un medioambiente saludable y libre de sustancias tóxicas es un derecho humano en todas las etapas de la vida.

El acceso a los cuidados de la salud de la población es responsabilidad del estado. Invertir en investigación médica y en una medicina de calidad influye no solo en la salud de la población en sí, sino que además, repercute en la seguridad nacional.

El cambio de paradigma frente al impacto de la toxicidad medioambiental sobre la vida humana es contemplar el enfoque eco- bioético.

La vida humana y su integridad en la fase prenatal y en la infancia debería ser una prioridad impostergable de la humanidad.

HACIA DÓNDE VAMOS

*“Quien destruye una sola vida,
destruye al mundo entero y quien salva
una vida, salva al mundo entero.”*

Talmud

Según el informe de la OMS del 17 de septiembre del año 2025, uno de cada ciento veintisiete niños presenta rasgos del Trastorno del Espectro Autista y esta tendencia es progresiva.²²

La ONU ha implementado el día 2 de abril como “Día Mundial de Concienciación sobre el Autismo” (ONU - RES A/RES/62.139). Dicha resolución del año 2007 tuvo como objetivo poner “de relieve la necesidad de sensibilizar a la opinión pública sobre el autismo”.²³

La celebración del año 2025 se realizó bajo el lema “Fomentar la Neurodiversidad y los Objetivos de Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas”. En la página de la ONU se puede leer que: “la celebración 2025 pone de relieve la

²² OMS. Autismo. 17 de abril de 2025.

²³ Naciones Unidas. Día Mundial sobre la Concienciación Sobre el Autismo, 2 de abril de 2025.

intersección entre la neurodiversidad y los esfuerzos mundiales en pro de sostenibilidad, mostrando cómo las políticas y prácticas inclusivas pueden impulsar un cambio positivo para las personas autistas de todo el mundo, además de contribuir a la consecución de los Objetivos de Desarrollo Sostenible.”

Llama la atención el uso de términos como neurodiversidad, políticas inclusivas y desarrollo sostenible -que pueden ser interpretados como eufemismos idiomáticos utilizados para minimizar una realidad tan dolorosa como son los Trastornos del Neurodesarrollo- y la ausencia de otros conceptos como los referidos a la determinación de causas y su prevención.

Es innegable que toda persona humana por el solo hecho de ser persona -sea cual sea su condición- tiene derecho al respeto y al cuidado de su vida e integridad. Tiene derecho a un acceso igualitario a los servicios de salud y educación y nadie puede ser discriminado por ninguna razón, mucho menos por razones de salud. También tiene derecho a habitar en un entorno medioambiental saludable.

Por el hecho de ser persona -desde la concepción a la muerte- posee un valor intrínseco e intransferible que está

inscrito en su propia esencia y lo está en forma independiente de sus circunstancias.

Entonces nos podemos preguntar: ¿por qué razón no se plantea con claridad, que la progresión de la incidencia de enfermedades del neurodesarrollo es abrumadora y que existe una relación con la exposición medioambiental?

La madre y en particular su útero constituye el hábitat natural del niño en la etapa prenatal. En vez de ser un lugar de acogida, de formación y de crecimiento seguro, en algún momento de la historia humana, la vida intrauterina se ha convertido en un lugar peligroso. Pareciera que allí se libran todas las batallas, en las que “enemigos silenciosos”, infiltrados a través del cuerpo de la madre llegan para dañar capacidades futuras, sobre todo las derivadas del neurodesarrollo.

Y aunque esta no es la única esfera que resulta dañada, ya que también se ven afectadas otras como la fertilidad y capacidades del sistema inmune; el sistema nervioso es el sustrato que le permite al ser humano tener una vida autónoma.

Algunos de los niños con Trastornos del Neurodesarrollo no podrán a lo largo de sus vidas valerse por sí mismos.

¿Quién velará por ellos, cuando sus padres ya no estén?

De allí, la preocupación económica por el llamado “desarrollo sostenible”, cuando sería más acertado pensar en llegar al desarrollo humano integral. Es preocupante, que a un organismo como la ONU, fundado el 24 de octubre de 1945 y cuyo objetivo fundacional es la paz mundial, le interese tanto un tema de salud pública y se plantee en este caso el desarrollo sostenible. ¿Acaso los Trastornos del Neurodesarrollo por su alta incidencia pueden afectar la sostenibilidad del sistema?

En el futuro, si el desarrollo no es sostenible, se puede llegar a afectar la seguridad de los estados y la paz?

Más allá, de la asistencia incuestionable, que corresponde brindar a las personas con Trastornos del Neurodesarrollo, como humanidad tendríamos que plantearnos:

¿hacia dónde vamos?

¿Estamos en el camino del progreso genuino?

Hablar de neurodiversidad, de inclusión y de desarrollo sostenible no significa nada mientras exista un solo niño expuesto a una situación de contaminación medio ambiental que afecte su desarrollo.

El padecimiento de tan solo uno, es el límite que tendría que tener la sociedad para decir: seamos curiosos y lleguemos

con valentía al fondo de la cuestión, porque tenemos un problema y a este tema hay que prestarle especial atención.

Frente a este dilema hay dos actitudes posibles, la primera es una maniobra de distracción de la opinión pública y la otra actitud es la de actuar en conciencia.

Se puede distorsionar la opinión pública hablando por ejemplo de empoderamiento de minorías, que no es empoderamiento ya que por ser la dignidad inherente, no es necesario dar lo que ya se tiene y que además es desconocer que la dignidad es intransferible y en segundo lugar, tampoco se habla de minorías, ya que las cifras actuales - por cierto alarmantes- muestran una incidencia cada vez más alta.

Dentro de la naturaleza lo que nos hace absolutamente únicos es la conciencia de sí y que el ser humano es el único ser que tiene la capacidad de preguntarse por el ser de las cosas: puede llegar a la verdad y al fin último.

Ese privilegio implica la responsabilidad del cuidado de la naturaleza en general y de nuestra propia naturaleza.

Estamos en una situación crítica y el futuro es incierto para la naturaleza humana si no se preserva la vida y la integridad en el vientre materno.

El progreso no enferma a la población, ni se vale de eufemismos, el verdadero progreso tiene como fin el desarrollo humano integral.

Los trastornos del Neurodesarrollo, sobre todo los casos considerados profundos, son dramáticos para quienes los presentan y para sus familias. Muchos constituyen un problema derivado de la actividad humana, por lo tanto, es necesario que seamos sinceros y que cada uno, desde su lugar, trabaje para hacer del mundo un lugar sin contaminación, un lugar sano.

Es necesario trabajar en conjunto para revertir este drama humano. Para ello, el primer paso es pedir perdón por el maltrato que hemos infringido a la naturaleza y el segundo paso es que volvamos a mirarnos con compasión. Porque como dice el Papa León XIV: *“No hay pasado tan arruinado, no hay historia tan comprometida que no pueda ser tocada por su misericordia.”*²⁴

Luego, desde esa reconciliación, empezar de nuevo, buscando el resguardo de la vida y de la integridad de todos, especialmente de la vida prenatal. Trabajemos unidos, solucionando un problema a la vez y dándole a cada niño, la bendición de crecer en un mundo mejor, un mundo rico en

²⁴ León XIV. Audiencia General. Plaza San Pedro. Miércoles 24 de septiembre de 2025. La Santa Sede. Dicasterio para la Comunicación. Libreria Editrice Vaticana.

humanidad, porque cada vida cuenta, cada vida es única y “quien salva una vida, salva al mundo entero”.