

Universidad Andina Simón Bolívar

Sede Ecuador

Área de Salud

Maestría Profesional en Trastornos del Desarrollo Infantil

Mención en Autismo

La epigenética en la configuración del fenotipo autista

Revisión sistemática

Héctor Paul Quintero Montaña

Tutor: David Acurio Páez

Quito, 2025

Trabajo almacenado en el Repositorio Institucional UASB-DIGITAL con licencia Creative Commons 4.0 Internacional		
	Reconocimiento de créditos de la obra	
	No comercial	
	Sin obras derivadas	
Para usar esta obra, deben respetarse los términos de esta licencia		

Cláusula de cesión de derecho de publicación

Yo, Héctor Paul Quintero Montaña, autor de la tesis titulada “La epigenética en la configuración del fenotipo autista: Revisión sistemática”, mediante el presente documento dejo constancia de que la obra es de mi exclusiva autoría y producción, que la he elaborado para cumplir con uno de los requisitos previos para la obtención del título de Maestría Profesional en Trastornos del Desarrollo Infantil, Mención en Autismo en la Universidad Andina Simón Bolívar, Sede Ecuador.

1. Cedo a la Universidad Andina Simón Bolívar, Sede Ecuador, los derechos exclusivos de reproducción, comunicación pública, distribución y divulgación, durante 36 meses a partir de mi graduación, pudiendo por lo tanto la Universidad, utilizar y usar esta obra por cualquier medio conocido o por conocer, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico. Esta autorización incluye la reproducción total o parcial en los formatos virtual, electrónico, digital, óptico, como usos en red local y en internet.
2. Declaro que, en caso de presentarse cualquier reclamación de parte de terceros respecto de los derechos de autor/a de la obra antes referida, yo asumiré toda responsabilidad frente a terceros y a la Universidad.
3. En esta fecha entrego a la Secretaría General, el ejemplar respectivo y sus anexos en formato impreso y digital o electrónico.

28 de enero de 2025

Firma: _____

Resumen

El autismo se define como una afección del desarrollo neurológico con implicaciones multidimensionales, caracterizada por una interacción social reducida, deficiencias en la comunicación verbal y no verbal, así como por comportamientos inflexibles, conductas repetitivas e intereses restringidos. Esta investigación tuvo como objetivo identificar los contaminantes ambientales más frecuentemente asociados a cambios epigenéticos vinculados a la configuración del fenotipo autista. Para ello, se realizó una revisión sistemática cualitativa de la literatura de los últimos diez años. Los resultados indican que los principales contaminantes ambientales relacionados con el desarrollo del fenotipo autista incluyen plaguicidas, subproductos de la combustión de hidrocarburos, materia particulada de 2,5 micras o menos, metales pesados presentes en el agua y contaminantes ubicuos. El mecanismo epigenético más comúnmente asociado al efecto de estos contaminantes es la metilación del ADN, especialmente en genes relacionados con el neurodesarrollo y los trastornos del espectro autista, como el gen SHANK3. La exposición a estos factores epigenéticos podría influir en la expresión de genes asociados al autismo en distintas etapas del desarrollo: preconcepcional, afectando el metiloma espermático; prenatal, durante el desarrollo embrionario; y postnatal, en el crecimiento temprano. Estos hallazgos ofrecen una oportunidad para diseñar estrategias preventivas y terapéuticas dirigidas a mitigar los efectos de la exposición ambiental en el desarrollo del autismo.

Palabras clave: contaminantes ambientales, mecanismos epigenéticos, genes, exposoma, epidemiología genética

A mis padres, en especial a mi papá el cual hasta en su último suspiro mostró una certeza inquebrantable en que lo lograría.

Agradecimientos

A Dios, por brindarme la fortaleza para continuar a pesar de todos momentos difíciles vividos a lo largo de la maestría.

A mi familia por el apoyo incondicional, en especial a mi padre y a mi madre por creer siempre en mí.

A mis docentes y tutor de la Universidad Andina Simón Bolívar, Sede Ecuador, por todos los conocimientos brindados y por contribuir a mi crecimiento profesional y humano.

Tabla de contenidos

Introducción.....	13
Capítulo primero: Trastornos del espectro autista	17
1. Aspectos generales de los trastornos del espectro autista.....	17
2. Etiología del autismo	18
3. Genética del autismo	18
4. Epigenética y autismo.....	19
Capítulo segundo: Material y método	23
1. Protocolo de revisión.....	23
2. Población y muestra.....	24
3. Criterios de inclusión y exclusión	25
4. Análisis de la información.....	25
5. Aspectos éticos	26
Capítulo tercero: Resultados.....	27
1. Resultados del proceso de búsqueda y selección.....	27
2. Resultados de los estudios revisados	28
Capítulo cuarto: Discusión	37
1. Contaminantes ambientales y expresión de genes vinculados al autismo	37
2. Mecanismos epigenéticos	42
3. Genes	43
Conclusiones y recomendaciones	45
Lista de referencias	47

Introducción

“El TEA se determina por déficits persistentes en la comunicación e interacción sociales en múltiples contextos, incluidos los de reciprocidad social, los comportamientos comunicativos no verbales usados para tal interacción, y las habilidades para desarrollar, mantener y comprender las relaciones” (Celis 2022, 9).

En los últimos años según el Centro de prevención y control de enfermedades de los Estados Unidos de Norte América (CDC), ha existido un incremento en el número de casos diagnosticados con autismo en el año 2012 en un 23 % en comparación con el año 2006 (López y Larrea 2020).

Este hecho alarmó a la comunidad internacional, llegándose a hablar incluso de una eventual epidemia de autismo (López y Larrea 2017). A pesar de que las cifras varían de un país a otro, llama la atención que incluso los estudios menos alarmantes señalan un importante aumento de casos en las últimas décadas (Macias y Cabañas 2021).

Mucho se ha especulado respecto a las posibles causas asociadas a este incremento. Al respecto los investigadores están analizando la manera en la que los cambios en el ambiente que han tenido lugar a lo largo de los últimos decenios podrían interaccionar con algunos genes aumentando el riesgo individual de desarrollo de autismo, a través de complejos mecanismos epigenéticos que modifiquen la expresión y regulación de genes implicados en el neurodesarrollo (Peterson 2014).

La interacción entre el ambiente y el ADN es abordada por la epigenética, término que fuera introducido por Conrad H. Waddington (Arberas 2013). Se puede definir a la epigenética como el campo de conocimiento que se encarga del estudio de los cambios en la expresión de los genes que han sido mediados por el ambiente, pero que no afectan la estructura del ADN, es decir, no se ve alterada la secuencia de bases nitrogenadas que constituyen el material genético. Estos cambios epigenéticos pueden ser adquiridos o transmitidos de una generación a la siguiente, ser congénitos o postnatales, con la ventaja de ser potencialmente reversibles, lo cual abre una ventana de oportunidad para futuras intervenciones terapéuticas (Castillo 2023).

En la epigenética, múltiples factores ambientales pueden influir en la forma en la que se expresan algunos genes, incluyendo aquellos relacionados con el neurodesarrollo. En este sentido, en el presente estudio se adoptará la denominación de exposoma propuesta

por Christopher Wild (Arias 2020), para referir a aquellas exposiciones ambientales a las que los individuos autistas están sometidos desde el desarrollo prenatal.

El exposoma tiene tres dominios superpuestos de factores no genéticos que contribuyen al desarrollo del fenotipo autista: externo general, externo específico e interno (Cuadros-Mendoza 2018). De estos tres dominios exige especial mención el dominio externo específico, pues a diferencia del dominio interno, incluye factores asociados con relativa frecuencia a cambios epigenéticos implicados en la configuración del fenotipo autista (Miranda 2019).

El dominio externo específico abarca factores como los estilos de vida, las ocupaciones y la exposición a contaminantes. La mayoría de los factores ambientales asociados al desarrollo del autismo ocurren durante el período prenatal, debido a que el cuerpo materno se encuentra inmunosuprimido durante el embarazo, lo que incrementa la susceptibilidad tanto de la madre como del feto a los agentes contaminantes (2019).

En cuanto a la contaminación, existe evidencia de la influencia de la exposición de sustancias químicas como el plomo o los pesticidas en la aparición determinados problemas del desarrollo neurológico. Estudios realizados en Estados Unidos, en los que fue posible relacionar la mala calidad ambiental con los estilos de vida, encontraron un riesgo elevado de Trastorno del Espectro Autista (TEA) debido a metales pesados, solventes clorados, partículas de diésel y otros compuestos específicos. También se halló riesgo elevado entre la exposición de madres gestantes a la contaminación atmosférica general relacionada con el tráfico y el dióxido de nitrógeno y rasgos autistas en el primer año de vida en el producto de la concepción (Alarcón 2020).

En este sentido, un estudio llevado a cabo en Egipto en el año 2014 reveló que algunos procesos relacionados con exposición a mercurio tuvieron un efecto significativo en el desarrollo de autismo. Otro estudio realizado en el mismo país en el 2015 correlacionó positivamente niveles elevados de plomo, mercurio y aluminio con la ingesta de pescado en gestantes, el uso de sartenes de aluminio y, las estaciones de gasolina cercanas, respectivamente (2020).

Los estudios antes mencionados hacen referencia a un área de investigación que está eclosionando llamada epigenética ambiental, la cual viene a explicar que los tóxicos ambientales no solo pueden producir mutaciones sino otras alteraciones genéticas. Algunos compuestos, como los CTP, algunos metales pesados y el humo del tabaco pueden contribuir a producir modificaciones epigenéticas; entre ellas, alteraciones en los patrones

de metilación del ADN, lo que puede influir en el riesgo de desarrollar condiciones como el autismo (Porta 2019).

López y Larrea (2020) en su estudio la determinación social del autismo en población infantil ecuatoriana, dan cuenta de cómo muchas investigaciones revelan la relación entre procesos destructivos del metabolismo sociedad naturaleza, como la polución, contaminación por plomo, pesticidas, contaminantes químicos, metales pesados, glifosato, contaminación electromagnética, llegando a plantear la controversial relación entre cambio climático y autismo.

En consecuencia, poderosos argumentos indican que mecanismos epigenéticos asociados a factores ambientales referidos a genes individuales, específicos del neurodesarrollo en general y del autismo en particular contribuyen directamente a conformar algunos fenotipos vinculados al autismo.

Esta investigación se justifica porque la relación entre contaminantes ambientales con autismo es cada vez más consistente. Se requiere bases de evidencia que de sustento a la relación epigenética. Si contamos con este análisis desde una mirada crítica, podremos construir propuestas de acción que miren el conjunto de los procesos determinación.

En correspondencia con lo anteriormente expuesto en el aspecto disciplinario se pretende contribuir con información actualizada, organizada y sistematizada respecto a los mecanismos epigenéticos involucrados que se activan a partir de la interacción entre el genoma y el ambiente, y con ello facilitar la comprensión de algunos mecanismos etiopatogénicos implicados en el autismo. Por otro lado, se pretende que este estudio tenga una utilidad metodológica, ya que podrán realizarse futuras investigaciones que utilicen una metodología similar.

La relevancia social se derivará de las estrategias de prevención e intervención que puedan diseñarse a partir de un mejor entendimiento de cómo el material genético dialoga con el ambiente configurando no solo fenotipos, sino ofreciendo de algún modo indicios de cómo los abordajes terapéuticos propician esa plasticidad fenotípica que hace que las manifestaciones clínicas presenten cambios relacionados con un mejoramiento de las manifestaciones clínicas.

En este contexto, la investigación se corresponde con una de las líneas de investigación de la Maestría en Trastornos del Desarrollo Infantil, mención autismo espectro autista. De este modo se evidencia su pertinencia teórica al retomar y abordar algunos de los contenidos revisados durante el programa de maestría. El aporte académico

se verá reflejado en la introducción de una perspectiva de interacción genoma-ambiente que no solo resulta válida para el abordaje del autismo, sino que puede extenderse al abordaje de otros trastornos del desarrollo infantil al alejarse de reduccionismos genéticos o ambientales y centrarse en una mirada interaccionista de la cual emergen ciertos trastornos del neurodesarrollo, posibilitando con ello su prevención.

El estudio responde la pregunta principal: ¿Cuáles son los contaminantes ambientales que con mayor frecuencia se han relacionado con cambios epigenéticos asociados a la configuración del fenotipo autista?

El objetivo general es identificar los contaminantes ambientales que con mayor frecuencia se han relacionado con cambios epigenéticos asociados a la configuración del fenotipo autista.

Tres son los objetivos específicos: 1) Analizar qué contaminantes ambientales contribuyen a través de mecanismos epigenéticos a la configuración del fenotipo autista; 2) Mencionar sobre qué genes actúan los mecanismos epigenéticos mediados por contaminantes ambientales asociados a la configuración del fenotipo autista; 3) Describir los principales mecanismos epigenéticos asociados a contaminantes ambientales reportados en la configuración del fenotipo autista.

En este sentido el trabajo se estructura en cuatro capítulos, en el primero se hace referencia a aspectos generales y etiológicos asociados a la configuración del fenotipo autista. El segundo aborda el diseño metodológico haciendo especial hincapié en el protocolo de revisión sistemática y la metodología aplicada para analizar la información. El tercero enfatiza en los resultados tanto del proceso de búsqueda como de los artículos revisados. En el cuarto se discuten los principales hallazgos y finalmente se concluye que los principales contaminantes ambientales se encuentran en productos de uso cotidiano, que el gen más estudiado es el SHANK3 y que el principal mecanismo epigenético en todos los casos es la metilación del ADN.

Capítulo primero

Trastornos del espectro autista

1. Aspectos generales de los trastornos del espectro autista

Los trastornos del espectro autista hoy se conciben como parte de los trastornos del neurodesarrollo y suelen caracterizarse por una serie de manifestaciones clínicas, entre las cuales destacan por su consistencia las dificultades en la socialización, en la comunicación, intereses restringidos y/o repetitivos y trastornos en la integración sensorial (Martín 2022).

Los trastornos del espectro autista no constituyen una única entidad o un solo tipo de trastorno. Lo cierto es que este grupo de condiciones suelen ser tan variadas como heterogéneas tanto en sus manifestaciones clínicas como en su etiología, incluso suele variar significativamente el nivel de apoyo que precisa una persona autista con respecto a otra, y naturalmente también varían las comorbilidades médicas y neuropsiquiátricas asociadas, así como los especificadores mencionados en el *Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales*, 5.^a ed. (Martín 2022).

A pesar de que se han diseñado varios instrumentos para apoyar el diagnóstico de este grupo de trastornos, existe un grupo de ellos cuya aplicación constituye la regla de oro y por tanto son de uso casi obligatorio para todos aquellos profesionales que se dedican a diagnosticar personas que están dentro del espectro, entre estos instrumentos están los que sirven para el tamizaje como la lista de verificación modificada para autismo en niños pequeños (M-CHAT) y otros que confirman la hipótesis diagnóstica como el ADI-R y el ADOS (Velarde-Incháustegui 2021).

Los trastornos del espectro autista son heterogéneos tanto en su etiología como en sus manifestaciones clínicas. Existiendo mayor consenso en que más del 95% de los casos son de etiología multifactorial, esto es que, en la aparición de los mismos participen factores genéticos predisponentes los cuales interactúan con factores ambientales desencadenantes. Estos tipos de autismos son conocidos como primarios o no sindrómicos. En tanto que existe ciertos tipos de autismos que aparecen asociados a múltiples síndromes monogénicos, cromosómicos o genómicos, incluso secundarios a la

exposición a agentes teratógenos, ya sean estos químicos, físicos o biológicos (Mora 2023).

Los avances constantes en campos como la genética y las neurociencias han determinado que los enfoques etiológicos se vean modificados constantemente a la luz de los nuevos descubrimientos en estas áreas del conocimiento, lo cual nos lleva a abordar en párrafos posteriores aspectos genéticos y epigenéticos relacionados con el origen de los trastornos del espectro autista (Jaramillo-Arias 2022).

2. Etiología del autismo

Entre los factores etiológicos se puede hacer mención a factores genéticos, epigenéticos, factores neuropatológicos. Mientras que entre los factores de riesgo merecen especial mención los factores infecciosos, factores relacionados con la edad de los progenitores, factores gestacionales (especialmente aquellos relacionados con recién nacidos postérmino y pretérmino), factores ambientales (contaminación del aire, pesticidas, disruptores endocrinos), el zinc, abuso de pantallas, contaminación electromagnética, factores gastrointestinales, entre otros (Gaona 2024).

Antes de pasar a abordar los aspectos genéticos en la etiología del autismo quizá resulte oportuno mencionar que, a diferencia de estos, el conocimiento de los factores ambientales se encuentra en una etapa incipiente de desarrollo con importantes limitaciones metodológicas, en este sentido:

Los estudios futuros sobre los factores de riesgo de los TEA se beneficiarían de un enfoque de psicopatología del desarrollo, un diseño prospectivo, una medición precisa de la exposición, un momento confiable de exposición en relación con los períodos críticos del desarrollo y deberían tener en cuenta la interacción dinámica entre los genes y el medio ambiente mediante el uso de diseños genéticamente informados. (Modabbernia 2017, 2353)

3. Genética del autismo

Entre los genes que en los últimos años se han asociado a la etiología del autismo están aquellos involucrados en la remodelación de la cromatina y por tanto implicados en la regulación de la expresión génica. Por otro lado, están los genes ligados a la dinámica de la actina en el citoesqueleto, la sinapsis neuronal (sinapsina-1 SYN1 y sinapsina-2 SYN2), los que codifican para receptores, segundos mensajeros, transportadores,

moléculas para la adhesión celular (neuroliginas, neurexinas y cadherinas), para proteínas que participan en la migración neuronal, la proteína de señalización del receptor de glutamato SH3 y los dominios de repetición de anquirina múltiple 3 (SHANK3) (Álvarez 2010).

Las bases genéticas del autismo son bastante robustas, pues cuenta con una heredabilidad bastante alta, la cual llega al 90 % y con una concordancia del 82 % en gemelos monocigóticos y al 10 % en gemelos dicigóticos, lo cual nos sugiere que la proporción de la varianza fenotípica responde en un 90 % de los casos a factores genéticos. Estos factores genéticos se asocian a variación normal y están relacionados con múltiples polimorfismos, es decir variantes genéticas que están presentes en más del 1 % de la población. Entre los polimorfismos más frecuentes tenemos las variantes en números de copias, los polimorfismos de nucleótidos simple (SNP), los microsatélites, minisatélites, etc. (Franke 2021).

Del mismo modo que las manifestaciones clínicas presentes en los trastornos del espectro autista no son exclusiva de los mismos, pudiendo existir solapamiento clínico con otras entidades, también puede apreciarse solapamiento genético entre los genes implicados en el autismo con otros trastornos del neurodesarrollo como el TDAH por citar un ejemplo, motivo por el cual no debe resultar extraño identificar en un mismo paciente manifestaciones clínicas de más de un trastorno del neurodesarrollo, pues dicho solapamiento genético puede llevar también a un solapamiento clínico, hecho que puede resultar problemático sobre todo cuando se trata de realizar los diagnósticos diferenciales con otras entidades que clínicamente muestran algunas manifestaciones parecidas al autismo.

4. Epigenética y autismo

A pesar de que son múltiples las definiciones que se han propuesto respecto a la definición de epigenética, en el presente escrito se entenderá dicha acepción “como cambios en la expresión de los genes, mediados por factores ambientales y que no involucran modificación en las secuencias de bases nitrogenadas del ADN” (Arberas 2013, 21). Estos cambios pueden transmitirse de una generación a la siguiente, pueden ser reversible y pueden ocurrir durante la mitosis o durante la meiosis. Un hecho por demás interesante es que dicho cambio epigenético puede persistir incluso

transgeneracionalmente a pesar de haber desaparecido el estímulo ambiental que desencadenó tal evento (Legüe 2022).

La célula puede regular la expresión de sus genes a través de variados mecanismos, mismos que dependerán del factor ambiental y los genes implicados. De este modo se pudiera hacer mención a mecanismos como: metilación del ADN, modificación de histonas (metilación de histonas, acetilación de histonas, ubiquitinación de histonas, crotonilación de histonas, fosforilación de histonas), regulación por acción de ARN interferentes pequeños, regulación por micro ARN, regulación por ARN citoplasmáticos pequeños, remodelación de la cromatina e impronta genómica (Legüe 2022).

Sería de sumo extensa la lista de factores ambientales que pudieran desencadenar cambios epigenéticos asociados al autismo. De una manera por demás resumida se podrían mencionar agentes químicos como químicos ambientales, pesticidas, herbicidas, drogas prescriptivas como ciertos medicamentos entre los que se incluyen el ácido valproico, drogas no prescriptivas como cocaína, marihuana, etc. Pero también deben tenerse en cuenta el estado nutricional de la madre durante el embarazo, estrés materno mantenido, alteraciones en el sistema de apego y abuso infantil (Ruggieri 2022).

Además de los factores ambientales mencionados en el párrafo anterior no resultan menos importantes exposiciones al tabaco, anestesia general, disruptores hormonales. Estos factores ambientales pueden actuar a nivel de las células germinales, a nivel del huevo o cigoto, a nivel del periodo de desarrollo embrionarios (etapa del desarrollo en la que se están produciendo mecanismos celulares y moleculares implicados en la formación de órganos y estructuras anatómicas), aunque también pudieran actuar a nivel del desarrollo fetal (etapa en la que están madurando los tejidos y estructuras formados durante la embriogénesis (Escher 2018).

La epigenética viene a introducir una nueva forma de comprender la etiología de trastornos del neurodesarrollo como el autismo, pues parte de la premisa de interacción entre genes y ambiente, esta premisa obliga a no pensar exclusivamente en el determinismo genético, sino que introduce en la ecuación el papel que juegan los factores ambientales, lo cual abre nuevas posibilidades en el abordaje terapéutico de los trastornos del neurodesarrollo en general y del autismo en particular (Tordjman 2014).

No solamente los contaminantes ambientales estarían involucrados en la epigenética del autismo, sino como se mencionó anteriormente los factores nutricionales propios de la madre pueden inducir cambios epigenéticos, entre estos factores destacan

por su consistencia el ácido fólico, vitaminas como la B2, B6 y B12, mismas que están implicadas en los mecanismos de reparación de metilación del ADN. La restricción dietética de calorías y proteínas durante el embarazo también inducen cambios epigenéticos, lo cual conlleva a la sobreexpresión de genes relacionados con el metabolismo energético y otros genes involucrados en el neurodesarrollo (Kubota 2016).

La importancia de profundizar en el estudio de la epigenética del autismo consiste en la identificación a futuro de biomarcadores que en dependencia de los genes involucrados podrían permitir bosquejar hipótesis pronósticas respecto al curso de las manifestaciones clínicas, así como las respuestas a los posibles tratamientos vinculados a estas causas. Dado que son múltiples los mecanismos epigenéticos que pudieran verse implicados resulta bastante complejo el diseño de una terapia que beneficie a todos los individuos autistas, más bien se tendría que recurrir a los principios de la medicina personalizada (Williams 2022).

Capítulo segundo

Material y método

1. Protocolo de revisión

Se llevó a cabo una revisión sistemática de tipo cualitativo con el objetivo de identificar los contaminantes ambientales que con mayor frecuencia se han relacionado con cambios epigenéticos asociados a la configuración del fenotipo autista.

Estrategia de búsqueda y técnica de recolección de datos

Para la recolección de la información se utilizará una *tabla de elección y recuperación de textos* y se revisó las bases de datos PubMed, Biblioteca Virtual de la Salud (BVS), MEDLINE, LILACS, SciELO, Google Scholar. Para la selección, exclusión y número de estudios finalmente seleccionados se aplicará el algoritmo propuesto por el método PRISMA.

La declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), actualizada y publicada en 2020, se diseñó para ayudar a los autores de revisiones sistemáticas a documentar de manera transparente el porqué de la revisión, qué hicieron los autores y qué encontraron (Page 2021).

En la presente revisión sistemática se utilizó la declaración PRISMA como una guía metodológica en el sentido más amplio, pues al no incluirse estudios del tipo ensayos clínicos en esta revisión no se tomaron en consideración algunas sugerencias propuestas por PRISMA 2020 en su lista de verificación. De manera general, dicha declaración puede organizarse en tres apartados: las listas de verificación, el documento de explicación y elaboración y el diagrama de flujo que orienta la selección de los estudios que serán incluidos en el informe final. La lista de verificación PRISMA 2020 incluye siete secciones o dominios con 27 ítems, algunos de las cuales incluyen subítems (Page 2021).

Para la estrategia de búsqueda se aplicaron dos tipos de filtros: filtro por publicación y filtro por palabra:

Filtro por publicación: Artículos seleccionados en el área de: ciencias de salud. Los artículos seleccionados deben haber sido publicados en los últimos 10 años, es decir entre el 2014 y el 2024.

Filtro por palabras: Tomando como palabras claves: autismo, epigenética, contaminantes ambientales y epigenética ambiental y los operadores booleanos empleados: OR, IN y AND.

Tabla 1
Palabras clave

Español	Inglés	Portugués
1. Epigenética	Epigenetic	Epigenética
2. Autismo	Autism	Autismo
3. Epigenética ambiental	Genes	Genes
4. Contaminantes ambientales	Behavioural pollutants	Poluentes ambientais
5. Trastorno del espectro autista	autism spectrum disorder	Trastorno do espectro do autismo

Fuente y elaboración propias

Tabla 2
Estrategia de búsqueda

Epigenética + Autismo (1 + 2)
Epigenética y autismo
Epigenética en autismo
Contaminantes ambientales + epigenética + autismo (4 + 1 + 2)
Contaminantes ambientales y epigenética en autismo
Epigenética + Autismo + Trastorno del espectro autista (1 + 2 + 5)
Epigenética y autismo o trastorno del espectro autista
Epigenética en autismo o trastorno del espectro autista
Contaminantes ambientales + epigenética + autismo + trastorno del espectro autista (4 + 1 + 2 + 5)
Factores ambientales y epigenética en autismo o trastorno del espectro autista
Epigenética ambiental + autismo (3+2)
Epigenética ambiental y autismo
Epigenética ambiental + autismo + Trastorno del espectro autista (3+2+5)
Epigenética y autismo o trastorno del espectro autista

Fuente y elaboración propias

2. Población y muestra

Población. La población estuvo constituida por 157 artículos que contenían las palabras clave definidas en las fases iniciales del estudio, incluyendo sus sinónimos. Que cumplan con los criterios de inclusión y se correspondan con el objetivo principal de estudio.

Muestra. Estuvo constituida por un número de artículos determinado según fue el resultado obtenido después evaluar la calidad metodológica de los mismos y de aplicar el algoritmo del método PRISMA para revisiones sistemáticas (artículos duplicados y

eliminados, artículos excluidos después de leer título y resumen, artículos excluidos luego de la lectura detallada y evaluar su calidad metodológica). El método de muestreo fue por conveniencia. La muestra quedó conformada por un total de 11 artículos.

3. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión. Se tomó como criterios de inclusión los siguientes aspectos: Investigaciones empíricas, Investigaciones realizadas en humanos o en modelos animales, que incluyan contaminantes ambientales, genes sobre los que actúan y tipo de modificaciones epigenéticas que provocan.

Criterios de exclusión. Que fueran publicados en idiomas distintos al castellano, portugués y al inglés; que no sean artículos completos; que no reportaran el tipo de muestreo. Artículos que no muestren claridad en sus resultados. Que carezcan de calidad metodológica. Otras revisiones sistemáticas, libros o capítulos de libros.

4. Análisis de la información

Se sistematizó la información relevante del material consultado en una tabla que da cuenta por ejemplo de los autores, año de publicación, la metodología empleada, los sujetos de estudio con los que se trabajó, los principales contaminantes ambientales, tipo de mecanismos epigenéticos implicados, genes asociados y los principales hallazgos implicados en la configuración del fenotipo autista.

Tras una preselección de artículos provenientes de diversas fuentes académicas, se seleccionaron 11 estudios considerados pertinentes como base para la investigación y su posterior desarrollo. A continuación, se llevó a cabo una síntesis de los hallazgos más relevantes, contextualizándolos dentro de las teorías existentes y la evidencia recopilada en la revisión.

Dado el enfoque crítico de la revisión se hizo notar la calidad de los estudios desde la perspectiva metodológica, en términos del rigor, el alcance de los estudios, las inconsistencias encontradas entre unos y otros, y se señaló los aportes al campo de conocimiento, todo esto a partir de una lectura crítica de los artículos revisados, pues no se encontró ningún instrumento que permitiera evaluar el riesgo de sesgo de forma cuantitativa, con base a una puntuación que sirviera como criterio de selección. Se

Identificó igualmente las tendencias y líneas que se pudieron evidenciar en la revisión a partir de las categorías revisadas.

5. Aspectos éticos

Se tuvo en cuenta que en los trabajos revisados no haya conflictos de intereses para proponer, ejecutar y presentar los resultados de una investigación, y resguardo de los individuos y ser justo en la revisión de artículos científicos.

Capítulo tercero

Resultados

1. Resultados del proceso de búsqueda y selección

Se identificaron 157 artículos que vinculaban contaminantes ambientales a la aparición de manifestaciones clínicas asociadas al fenotipo autista. Luego de eliminar los artículos duplicados el número de registros se redujo a 83. Posterior a la lectura del título, resumen y texto completo de manera detallada, fue 11 el número de artículos que finalmente serían incluidos en el informe de revisión (fig. 1). Los cuales fueron sometidos a análisis cualitativo en relación con el tipo de contaminante ambiental, mecanismo epigenético involucrado, genes implicados y su posible contribución a la configuración del fenotipo autista.

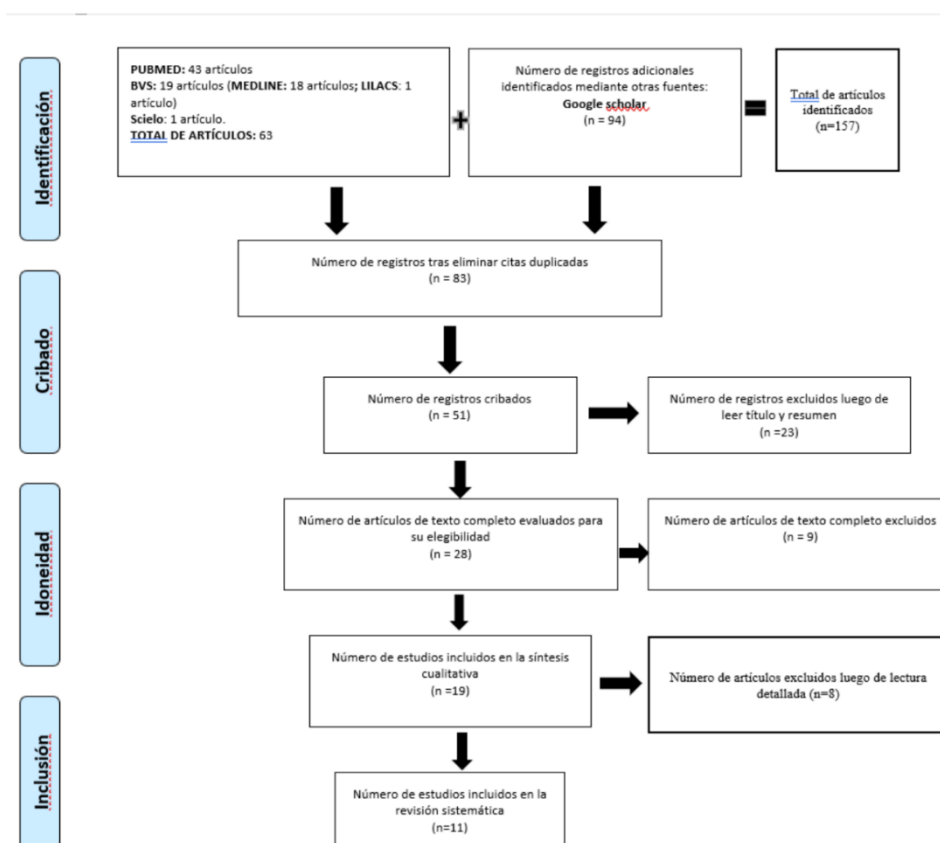


Figura 1. Diagrama de selección de los artículos

Fuente y elaboración propias con base en la estructura del flujograma PRISMA

2. Resultados de los estudios revisados

Los resultados obtenidos se agruparon en dos categorías distintas. Una primera categoría estuvo relacionada con los objetivos específicos planteados en la revisión sistemática y una segunda categoría que estuvo relacionada con el tipo de estudio utilizado en cada uno de los artículos revisados.

De acuerdo a la primera categoría los resultados se organizaron en 3 grupos: a) un primer grupo relacionado con el tipo de contaminantes ambientales identificados; b) un segundo grupo relacionado con el tipo de mecanismo epigenético implicado y c) un tercer grupo asociado a los genes sobre los cuales actúan dichos mecanismos epigenéticos.

En lo referente a la segunda categoría los resultados de la revisión se agruparon de acuerdo al tipo de estudio utilizado por los investigadores, esto es: estudios longitudinales, estudios tipo caso-control, estudios experimentales en tejido cerebral humano y estudios experimentales en modelos animales.

2.1. Primera categoría: de acuerdo con los objetivos específicos propuestos

- a. *Tipo de contaminantes ambientales identificados*: los contaminantes ambientales a su vez se organizaron en 5 grupos, entre los cuales se encuentran: 1) Plaguicidas (pesticidas y herbicidas), en este sentido uno de los estudios reporta un incremento del al menos 10% de riesgo de autismo cuando la exposición a glifosato ocurría en la etapa prenatal en comparación a exposiciones al mismo plaguicida en etapas postnatales (Ehrenstein 2019). En otro de los artículos se reportó que la exposición a disruptores endocrinos como los organoclorados se asociaron a mayor metilación de genes asociados al autismo en el esperma de padres de niños autistas en comparación con los controles (Maggio 2022).

Por otra parte, uno de los artículos incluidos en la revisión reporta que de todos los contaminantes analizados en ese estudio las asociaciones más fuertes y sólidas se dieron entre los pesticidas aplicados profesionalmente fuera del hogar y una mayor metilación promedio sobre los dominios parcialmente metilados (PMD), por lo que la exposición a pesticidas podría alterar la metilación del ADN placentario más que otros factores y con ello

aumentar el riesgo de autismo en el producto de la concepción (Schmidt 2016);

2) Contaminantes que resultan de la combustión de hidrocarburos liberados al aire por los tubos de escape de los vehículos. En esta línea de ideas se identificaron e incluyeron tres artículos en esta revisión, el primero de ellos examinó el efecto de partículas de diésel en el acceso a la cromatina asociada a genes relacionados con la etiología del autismo (Bilinovich 2020).

Un segundo estudio analizó la forma en la que las partículas de diésel alteran la metilación de la citosina en las transcripciones mitocondriales oxidativas expresadas en las células de la glía radial externa, este hecho destaca la forma en la que se perturba la función mitocondrial normal y la respiración celular durante el desarrollo temprano del cerebro, lo que puede contribuir a trastornos del desarrollo como el autismo (Bilinovich 2020).

Un tercer estudio destaca la influencia de contaminantes ambientales como dióxido de nitrógeno y materia particulada en la hipermetilación de genes como el MeCP2 y SHANK3 (Zhou 2021);

3) Materia particulada con un tamaño de 2.5 micras o menos de diámetro (PM_{2.5}). Respecto a este parámetro se incluyó dos estudios, uno de ellos analizó el impacto de la materia particulada sobre la hipometilación de genes asociados al autismo (Wei 2016), y el otro demostró cómo la materia particulada puede inducir errores en la metilación del gen SHNK3 y con ello reducir sus niveles de expresión en el periodo postnatal temprano (Li 2023);

4) Metales pesados presentes en el agua. En lo concerniente a este acápite se incluyó un solo estudio, mismo que demostró en un modelo experimental animal que la exposición a manganeso indujo comportamientos perseverativos e impulsivos, la exposición al plomo indujo alteraciones en el comportamiento social, el manganeso y el plomo indujeron hipometilación del gen Chd7, importante en la migración de las células de la cresta neural (Hill 2015).

5) Contaminantes ubicuos como el F talato de di (2-etilhexilo) el cual se asocia con hipometilación del ADN de los neutrófilos, induciendo inflamación en niños autistas (Alshamrani 2023). Y la exposición al Bifenilo policlorado, lo cual indujo alteraciones en la metilación de más de 1000

genes, sobre todo hipometilación de genes asociados al autismo (Dunaway 2017).

- b. *Tipo de mecanismo epigenético implicado:* de los 11 artículos incluidos en la revisión en todos se reportó la metilación del ADN como el principal mecanismo epigenético involucrado en la alteración de la expresión de genes asociados al autismo.
- c. *Genes sobre los cuales actúan dichos mecanismos epigenéticos:* La mayor parte de los estudios revisados no menciona de forma explícita el o los genes afectados, simplemente se limitan a expresar que son genes que se han asociado al autismo. Sin embargo, hay 3 artículos donde si se mencionan dichos genes, estos artículos son: 1) Papel de SHANK3 en la inducción de fenotipos similares al autismo por exposiciones a concentraciones elevadas de PM2.5 (Li 2023).

El gen SHANK3 codifica para una proteína de andamiaje implicada en la densidad postsináptica (PSD), que forma un complejo en las sinapsis glutamatérgicas; este gen se expresa principalmente en corteza cerebral y cerebelo (Hernández 2023). 2) Exposición prenatal y postnatal a la contaminación del aire por tráfico, metilación del ADN en SHANK3 y regiones promotoras de MeCP2, H3K4me3 y H3K27me3 y sociabilidad en crías de ratas (Zhou 2021).

El gen MeCP2 codifica para la proteína nuclear Methyl-CpG-binding protein. Esta proteína está involucrada en el desarrollo y maduración neuronal, así como también en la diferenciación y formación de sinapsis neuronales (Aron 2019).

3) Comportamiento similar al autismo y cambios epigenéticos asociados con el autismo como consecuencia de la exposición intraútero a factores ambientales contaminantes en un modelo de ratón (Hill 2015).

En este estudio el gen motivo de análisis fue el gen Chd7, el mismo juega un papel fundamental en la regulación de la expresión génica, participa en la separación de las hebras de DNA durante la replicación, recombinación y transcripción. La proteína CHD7 se asocia a PBAF en las células de la cresta neural, actuando de manera sinergista para promover la expresión de genes y la migración celular (Escobar 2019).

2.2. Segunda categoría: según el tipo de estudio utilizado por los autores de los diferentes artículos incluidos en la revisión. Estos se agruparon de la siguiente manera:

- a. *Estudios experimentales en los que se utilizaron modelos animales como:* 1) Papel de SHAK3 en la inducción de fenotipos similares al autismo por exposiciones a concentraciones elevadas de PM2.5 (Li 2023). 2) Exposición prenatal y postnatal a la contaminación del aire por tráfico, metilación del ADN en SHANK3 y regiones promotoras de MeCP2, H3K4me3 y H3K27me3 y sociabilidad en crías de ratas (Zhou 2021). 3) Comportamiento similar al autismo y cambios epigenéticos asociados con el autismo como consecuencia de la exposición intraútero a factores ambientales contaminantes en un modelo de ratón (Hill 2015).
- b. *Estudios tipo caso-control como:* 1) Exposición prenatal e infantil a pesticidas ambientales y trastorno del espectro autista en niños: estudio de casos y controles basado en la población (Ehrenstein 2019). 2) Las exposiciones elevadas a compuestos disruptores endocrinos persistentes afectan el metiloma del esperma en regiones asociadas con el trastorno del espectro autista (Maggio 2022).
- c. *Estudios observacionales analíticos como:* 1) Impacto acumulativo del bifenilo policlorado y grandes duplicaciones cromosómicas sobre la metilación del ADN, la cromatina y genes candidatos para autismo (Bilinovich 2020). 2) La hipometilación del ADN de los neutrófilos de la sangre periférica de niños con trastorno del espectro autista se relaciona con un aumento de marcadores de inflamación: comprensión del papel de Ftalato de di(2-etilhexilo) contaminante ubicuo (Alshamrani 2023).
- d. *Estudios experimentales en los que se usó tejido cerebral humano:* 1) Impacto acumulativo del bifenilo policlorado y grandes duplicaciones cromosómicas sobre la metilación del ADN, la cromatina y genes candidatos para autismo (Dunaway 2017). 2) La secuenciación integrada de ARN revela los impactos epigenéticos de la exposición a partículas de diésel en organoides cerebrales humanos (Bilinovicha 2020). 3) Redox/metilación mediada por metilación anormal del ADN como reguladores del deterioro relacionado con el desarrollo neurológico inducido por partículas finas ambientales en células neuronales (Wei 2016).

- e. *Estudio longitudinal como:* 1) Exposiciones durante el embarazo auto informadas y metilación del ADN placentario en el estudio prospectivo MARBLES sobre hermanos con autismo (Schmidt 2016).

Tabla 3
Resultados de estudios revisados

Autor/ Año	Título	Tipo de estudio	Contaminante	Mecanismo epigenético	Resultados
(Li 2023)	Papel de SHAK3 en la inducción de fenotipos similares al autismo por exposiciones a concentraciones elevadas de PM2.5	Experimental/modelo animal	PM2.5	Metilación del gen SHANK3	El estudio reveló que la exposición a PM2.5 podría inducir el autismo postnatal temprano a través de la vía de señalización SHANK3 al afectar los niveles de metilación de SHANK3 y reducir los niveles de expresión de SHANK3.
(Ehrenstein 2019)	Exposición prenatal e infantil a pesticidas ambientales y trastorno del espectro autista en niños: estudio de casos y controles basado en la población.	Casos y controles	Glifosato	Metilación que lleva a la Modificación en la transcripción de genes asociados al autismo	El desarrollo de Trastornos del espectro autista aumenta en la exposición de glifosato en un radio 2000m durante el embarazo y en el primer año de vida, mayor en varones, además, aumenta el riesgo de discapacidad intelectual.
(Schmidt 2016)	Exposiciones durante el embarazo autoinformadas y metilación del ADN placentario en el estudio prospectivo MARBLES sobre hermanos con autismo	Longitudinal	Tabaco, pesticidas, bolsas para pulgas/garrapatas de mascotas, collares o jabones/champús utilizados en los 3 meses anteriores o durante el embarazo.	Metilación	Las asociaciones más fuertes y sólidas se dieron entre los pesticidas aplicados profesionalmente fuera del hogar y una mayor metilación promedio sobre los PMD (dominios parcialmente metilados). La exposición a pesticidas podría alterar la metilación del ADN placentario más que otros factores tanto en niños con desarrollo tipo y con trastorno del espectro autista. Este estudio proporciona algunas de las primeras pruebas sobre el embarazo y factores ambientales que podrían influir en la metilación del ADN en el tejido placentario de niños con riesgo elevado para autismo.
(Maggio 2022)	Las exposiciones elevadas a compuestos disruptores endocrinos persistentes afectan el metiloma del esperma en regiones asociadas	Variante de estudio caso-control	Organoclorado de larga vida 1,1-dicloro-2,2-bis(p-	Metilación	Los análisis de ontología genética, funcionales y de vías de los genes asociados a DMR mostraron un enriquecimiento significativo de los genes implicados en funciones neurológicas y procesos de desarrollo

	con el trastorno del espectro autista.		clorofenil)et ileno (DDE), un producto de degradación primaria del insecticida ahora prohibido diclorodifen iltricloroeta no (DDT)		neurológico frecuentemente afectados por el TEA. En particular, estos genes también se superponen significativamente con los genes de riesgo de autismo, así como con los previamente identificados en el esperma de padres de niños con TEA en comparación con el de padres de niños neurotípicos. Estos resultados sugieren colectivamente un posible mecanismo que involucra la metilación alterada de un número significativo de genes de riesgo de TEA neurológicamente relevantes para introducir cambios epigenéticos asociados con exposiciones ambientales en el metiloma del esperma.
(Zhou 2021)	Exposición prenatal y postnatal a la contaminación del aire por tráfico, metilación del ADN en SHANK3 y regiones promotoras de MeCP2, H3K4me3 y H3K27me3 y sociabilidad en crías de ratas	Experimental de análisis factorial (modelo animal)	Dióxido de nitrógeno	Metilación del ADN	Las ratas expuestas a la contaminación del tráfico mostraron una preferencia aberrante por la sociabilidad y la novedad social, mientras que las que no estaban expuestas a ella se comportaron normalmente
(Hill 2015)	Comportamiento similar al autismo y cambios epigenéticos y cambios epigenéticos asociados con el autismo como consecuencia de la exposición intraútero a factores ambientales contaminantes en un modelo de ratón	Experimental (modelo animal)	Las madres de ratón fueron tratadas con cadmio, plomo, arseniato, manganeso y mercurio a través del agua potable desde los días de gestación (E) 1 a 10. El ácido valproico	Metilación de las islas CpG del gen Chd7 y otros genes identificados	El VPA y el manganeso indujeron cambios en el comportamiento perseverativo/impulsivo y el comportamiento de dominancia social, el arsénico provocó cambios sólo en el comportamiento perseverativo/impulsivo y el plomo indujo anomalías en la interacción social en comparación con los animales de control.

			(VPA) inyectado por vía intraperiton eal una vez en (E) 8,5 sirvió como control positivo		
(Bilinovich 2020)	Epigenética Ambiental relacionada con la exposición a partículas de diesel. Toxicogenómica	Observacional analítico	Partículas de diésel	Metilación	La exposición a partículas de diésel afectó la accesibilidad a la cromatina de los genes de riesgo de autismo. Los sitios de unión de factores de transcripción en estas regiones reguladoras se ven afectados por exposiciones a DPM que probablemente afecten la expresión genética.
(Alshamrani 2023)	La hipometilación del ADN de los neutrófilos de la sangre periférica de niños con trastorno del espectro autista se relaciona con un aumento de marcadores de inflamación: comprensión del papel de Ftalato de di(2-etilhexilo) contaminante ubicuo	Observacional analítico	Ftalato de di(2-etilhexilo) contaminante ubicuo	Metilación	Los resultados muestran que los neutrófilos de los sujetos con TEA han disminuido mediadores como CCR2 y MCP-1. El DEHP provoca además una regulación negativa de la expresión de DNMT1 en Expresión de DNMT1, que se asocia con hipometilación del ADN y aumento de la inflamación
(Dunaway 2017)	Impacto acumulativo del bifenilo policlorado y grandes duplicaciones cromosómicas sobre la metilación del ADN, la cromatina y genes candidatos para autismo	Experimental a partir de muestras de pacientes.	Bifenilo policlorado	Metilación	Tanto la duplicación de 15q como la exposición a PCB 95 afectaron la metilación y transcripción de un conjunto superpuesto de genes, con un efecto genético más fuerte que el ambiental en la metilación del ADN
(Bilinovich 2020)	La secuenciación integrada de ARN revela los impactos epigenéticos de la exposición a partículas de diésel en organoides cerebrales humanos	Experimental	Partículas de diésel	Metilación	Este enfoque destaca cómo la exposición al DPM perturba la función mitocondrial normal y la respiración celular durante el desarrollo temprano del cerebro, lo que puede contribuir a trastornos del desarrollo como el TEA al alterar el neurodesarrollo. Pues el DPM altera la metilación de la citosina en las transcripciones mitocondriales oxidativas

					expresadas en las células de la glía radial externa
(Wei 2016)	Redox/metilación mediada por metilación anormal del ADN como reguladores del deterioro relacionado con el desarrollo neurológico inducido por partículas finas ambientales en células neuronales	Experimental utilizando células neuronales humanas	PM2.5	Metilación	PM2.5 indujo un desequilibrio redox significativo, disminuyó los niveles de S-adenosilmetionina donante de metilo intercelular y provocó una hipometilación global del ADN. Además, la exposición a PM2.5 desencadenó una hipo o hipermetilación del ADN promotor específico de un gen y una expresión anormal del ARNm de los genes candidatos al autismo

Fuente y elaboración propias

Capítulo cuarto

Discusión

1. Contaminantes ambientales y expresión de genes vinculados al autismo

En la presente revisión sistemática el autor analiza los contaminantes ambientales que con mayor frecuencia se han relacionado a cambios epigenéticos asociados a la configuración del fenotipo autista.

En medio del proceso de revisión de la literatura en las distintas bases de datos consultadas se denota que, si bien la información en esta temática es bastante amplia y en este orden se han formulado y desarrollado investigaciones tendientes a mostrar los efectos de los contaminantes sobre la expresión de genes vinculados al autismo, con fines metodológicos la información concerniente a los contaminantes ambientales será presentada organizada en 5 grupos distintos (Parámo 2020).

a. Plaguicidas y herbicidas

Un primer grupo de contaminantes ambientales identificados pueden enmarcarse en la categoría de los plaguicidas y herbicidas como el glifosato y la aparición de conductas autistas, mismas que son más frecuentes en varones que en mujeres, teniendo además este tipo de autismo la particularidad de asociarse a discapacidad intelectual en los pacientes afectados (Ehrenstein 2019).

Estos resultados coinciden con lo reportado por Souza (2023) en un estudio que demostró la relación entre la exposición a glifosato y la aparición de autismo. Además, este mismo estudio reporta como uno de sus hallazgos más significativos una relación directamente proporcional entre el aumento de los casos de autismo y el aumento en la compra de pesticidas, de los cuales es el glifosato el ingrediente activo más utilizado.

Aunque los fabricantes insisten en asumir que el glifosato no se asocia a trastornos neurológicos, los estudios epidemiológicos y de casos reportan evidencia que vinculan el glifosato a la aparición de parkinsonismo, déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y autismo, al menos así lo refleja un informe elaborado por la confederación “Ecologistas en Acción” (Ecologistas en Acción 2016).

Un estudio sobre el ADN espermático analizó los efectos de ciertos contaminantes ambientales como insecticidas del tipo de los Organoclorados de larga vida como el 1,1-dicloro-2,2- bis (p-clorofenil etileno) sobre el metiloma espermático, lo cual induce la aparición de manifestaciones asociadas al autismo. Dadas las repercusiones sobre la salud humana este tipo de compuestos ya no se fabrica y por tanto ya no es comercializado (Maggio 2022).

En esta línea de ideas, un estudio en mujeres gestantes que habitaban en zonas próximas a campos de cultivo donde se aplicaban plaguicidas del tipo de los organoclorados encontró que existe relación entre la exposición a este compuesto y el riesgo de autismo. El estudio se realizó adicionalmente en modelos animales y en cultivos de células cerebrales obteniendo resultados similares, aunque en el estudio no se logró identificar los mecanismos bioquímicos involucrados, a luz de la evidencia encontrada en la presente revisión se conoce que al menos una de los mecanismos implicados está relacionado con la regulación en la expresión génica en células cerebrales (Andreo 2021).

Dentro de los estudios que pueden aportar información valiosa para la comprensión del rol de los contaminantes ambientales en la aparición de manifestaciones autistas están los estudios longitudinales como el MARBLES.

MARBLES consiste en un estudio longitudinal donde se incluyen a mujeres embarazadas que previamente hayan tenido un hijo con diagnóstico de autismo. Se inició en el año 2006 y se centra en investigar exposiciones biológicas y ambientales tanto en la etapa prenatal como postnatal a factores de riesgo asociados al autismo. La información para dicho estudio se obtiene de diversas fuentes, las cuales incluyen muestras biológicas de la mujer en estado de gestación, así como del entorno en el que esta habita, también se aplican entrevistas estandarizadas y se accede al expediente médico de las participantes (Dept. of Public Health Sciences University of California 2006).

MARBLES logró demostrar que de todas las sustancias incluidas en el mismo la que mayor asociación estadística mostró fue la presencia de plaguicidas, sobre todo cuando este era esparcido en el césped de las casas donde vivían familias que al menos tuvieran un hijo mayor autista y un segundo hijo con signos de alerta para este trastorno (Schmidt 2016). Sin embargo, en este estudio se observan serias falencias al no mencionar de manera explícita el tipo de plaguicidas analizado y menos aún se detallan los mecanismos moleculares implicados en dicha asociación.

b. Residuos de hidrocarburos liberados por los tubos de escape de los vehículos

Llama la atención como un combustible de uso tan común como el diésel ha sido asociado a alteraciones en la expresión de genes de neurodesarrollo en general y asociados a la etiología del autismo en particular. Se han identificado moléculas particuladas de diésel relacionadas con la metilación del ADN que forma parte de la cromatina (Bilinovich 2020).

En este contexto un estudio llevado a cabo por Bilinovicha (2020) hace referencia también a los efectos que las partículas de diésel provocan sobre la función de ciertos organelos celulares como las mitocondrias de células gliales, hecho que pudiera estar mediado por genes que codifican para componentes de la cadena respiratoria y cuyos efectos ya podrían ser evidentes en la etapa del desarrollo embrionario. Estos genes podrían estar sometidos a mecanismos de impronta mediados por la presencia de partículas de diésel.

Lo interesante del estudio antes mencionado es que demuestra que los efectos de los contaminantes ambientales no solo son evidentes cuando se ven alterados mecanismos epigenéticos que involucren el ADN de las neuronas, sino que también se pueden observar efectos similares cuando ciertos contaminantes ambientales afectan la expresión de genes en células de la glía radial externa, mismas que no solo brindan sostén a las neuronas, sino que contribuyen a que estas puedan cumplir con su función, sin embargo, los mecanismos moleculares subyacentes se desconocen.

Otro de los contaminantes que resultan de la combustión de combustible y que tiene efectos sobre la expresión de ciertos genes de neurodesarrollo como el gen SHANK, es el dióxido de nitrógeno. Uno de los aspectos más preocupantes de este contaminante es que puede ser generado por automóviles, grandes y pequeñas industrias, centrales eléctricas, y ciertas actividades comerciales e incluso domésticas que queman combustible.

En consideración con lo anteriormente expuesto, una investigación desarrollada por Driga (2023) encontró una asociación estadísticamente significativa entre las emisiones de dióxido de nitrógeno y síntomas de autismo. Esta investigación encontró que la contaminación del aire por dióxido de nitrógeno se relacionado con la aparición de trastornos del neurodesarrollo como el autismo y déficit cognitivo.

El dióxido de nitrógeno es tan frecuente en el ambiente que es considerado como un trazador de la contaminación del tráfico, sin embargo, un estudio realizado en Israel

logró determinar que la exposición prenatal a dióxido de nitrógenos se relaciona con menores probabilidades de desarrollar autismo si se lo compara con la exposición postnatal, la cual se vio asociado con mayores probabilidades de desarrollar manifestaciones asociadas al autismo (Raz 2018). Induce metilación del ADN en SHANK3 y regiones promotoras de MeCP2, H3K4me3 y H3K27me3 y afectación en la sociabilidad en crías de ratas (Zhou 2021).

c. Materia particulada menor a 2.5 micras

Estudios desarrollados en Estados Unidos de Norte América, Shangái y experimentos con animales han permitido evidenciar una asociación consistente entre la exposición a materia particulada menor a 2.5 micras durante el desarrollo prenatal y un mayor riesgo de autismo (Zhao 2024).

Estos hallazgos son consistentes con los encontrados en un estudio longitudinal retrospectivo que analizo la relación entre autismo y la exposición a materia particulada en la etapa prenatal, estimados utilizando dos modelos de exposición independientes (Rahman 2023).

En este sentido, un estudio que buscaba la asociación entre la exposición a materia particulada y el riesgo de presentar trastorno del espectro autista, logró concluir que tal como se mencionara en los dos párrafos precedente, la materia particulada confiere mayor riesgo para desarrollar autismo mediado por cambios epigenéticos del tipo metilación del ADN en genes asociados al desarrollo neurológico (Jin 2024).

Al respecto, otros estudios concluyen que la materia particulada no solo se asocia a la aparición de trastorno del espectro autista, sino que además induce agravamiento de los síntomas en personas afectadas, siendo esto más frecuente en niños que en niñas. Este agravamiento de las manifestaciones clínicas es más evidente cuando la exposición incluye la mezcla de materia particulada y dióxido de nitrógeno (Kim 2022).

d. Metales pesados

Resulta por demás interesante tener en cuenta que los contaminantes ambientales pueden incluir metales pesados, mismos que se encontraran en el aire en forma de moléculas particuladas llegando a provocar hipo o hipermetilación en las islas CpG de segmentos de ADN (genes) relacionados con el neurodesarrollo (Hill 2015). Este mismo estudio se observó en un modelo animal comportamientos similares al autismo luego de

que se expusiera a metales pesados como el cadmio, plomo, arsénico y manganeso a un modelo animal.

Estos metales pesados pueden ser encontrados en forma de moléculas particuladas en el aire, induciendo cambios en el equilibrio redox de la célula, dicho desequilibrio puede inducir la aparición de cambios epigenéticos, es decir que la exposición a contaminantes ambientales del tipo metales pesados no solo provocan cambios epigenéticos directos, sino que también lo pueden hacer por mediación de otros mecanismos como el desequilibrio relacionados con el estrés oxidativo en la célula (Wei 2016).

e. Contaminantes ubicuos

Actualmente se conoce que las manifestaciones clínicas en los trastornos del espectro autista no solo son conductuales, sino que también incluyen manifestaciones del tipo comorbilidades médicas, entre estas se puede considerar las alteraciones inmunológicas que predisponen a dichos pacientes a procesos inflamatorios, lo cual puede incluso exacerbar las manifestaciones conductuales.

Al respecto un estudio donde se analizó la influencia del Ftalato de di(2-etilhexilo), el cual es un contaminante ubicuo, logro demostrar que dicho contaminante inducía cambios epigenéticos en genes a nivel de los neutrófilos lo cual desencadenaba reacciones inflamatorias en pacientes autistas expuestos, en este caso el proceso o mecanismo involucrado es la hipometilación de ciertos genes como relacionados con la función de DEHP que se asocia a regulación negativa de DNMT1 lo que desencadena procesos inflamatorios (Alshamrani 2023).

Aunque no se ha confirmado que los factores inmunogenéticos intervienen en la etiopatogénesis de los trastornos del comportamiento, como el autismo, diversos estudios han demostrado la influencia del complejo Antígeno Leucocitario Humano (siglas en inglés HLA) *HLA DR4*, *DR13*, *DR11* y *A2*, entre otros genes, en el estatus clínico, riesgo y respuesta terapéutica de algunos desórdenes psiquiátricos como el autismo (Pardo-Govea 2009). Más investigaciones en este sentido podrían contribuir a identificar mecanismos epigenéticos que involucren genes relacionados con el sistema inmunológico, cuya expresión anómala podría contribuir a desencadenar manifestaciones clínicas asociadas al autismo.

Otro de los contaminantes ubicuos es el Di-(2-ethylhexyl) phthalate, cuya asociación con el autismo fue analizada en un estudio donde se encontró la presencia de

este contaminante ubicuo en las muestras de orina del 87 % de las personas autistas que formaban parte de la investigación. Los autores, aunque no le atribuyen un papel causal a este contaminante en la aparición de rasgos autistas, si consideran que el estar expuesto al mismo incrementa el riesgo de presentar trastorno del espectro autista o de ya estar presente intensificar las manifestaciones clínicas (Testa 2022).

Los hallazgos del estudio anteriormente mencionado son similares a los hallazgos realizados por una investigación que estudio en modelos animales los efectos de la exposición a Di-(2-ethylhexyl) phthalate en la etapa juvenil mediado por mecanismos epigenéticos de metilación del ADN, encontrando que en individuos genéticamente predispuestos, la exposición a este contaminante puede empeorar la severidad de las manifestaciones clínicas asociadas al autismo (Nadeem 2021).

En este mismo curso de ideas se ha logrado demostrar que la reducción de la exposición a ftalatos durante el embarazo puede estar asociada con un menor riesgo de rasgos autistas en los niños. Además, el mecanismo biológico identificado en esta investigación proporciona información valiosa respecto a cómo la exposición a ftalatos suele contribuir a desarrollo de signos clínicos de autismo (Gao 2024).

2. Mecanismos epigenéticos

Se puede evidenciar que la metilación del ADN es el principal mecanismo epigenético asociado a cambios en la expresión génica y que los contaminantes ambientales juegan un papel crucial en los procesos moleculares que median dichos fenómenos, sobre todo en épocas de mayor susceptibilidad genética a dichos cambios como lo es la etapa de desarrollo embrionario, lo cual podría sugerir mecanismos de prevención e intervención no solo para los trastornos del espectro autista, sino que también para otros trastornos del neurodesarrollo (Keil 2016).

De acuerdo con la información analizada se puede afirmar que si bien en el campo de los mecanismo epigenéticos, se ha generado una amplia investigación en relación al autismo, existe un vacío en relación con las publicaciones de estudios empíricos que aborden mecanismos distintos a la metilación del ADN, y en particular con las investigaciones que fijen su atención en los diferentes niveles de regulación de la expresión génica mediada por dichos mecanismos epigenéticos, lo cual abriría un campo para la investigación en esta temática que dé lugar a generar literatura que sea más

eficiente y oportuna para facilitar la toma de decisiones frente a estrategias de prevención e intervención terapéutica según corresponda (Castillo 2023).

3. Genes

Por otra parte, en el proceso de revisión de los diferentes estudios incluidos en esta revisión no se mencionan de manera explícita todos los genes cuya expresión se ve perturbada por contaminantes ambientales. No obstante, como se puede apreciar en la tabla de resultados, existe una base importante de información y documentación respecto a genes como el gen SHANK3 que sirven de soporte para poder formular posibles soluciones terapéuticas relacionadas con el diseño de ciertos fármacos que actúen a nivel de la sinapsis neuronal.

Limitaciones del estudio

Una de las principales limitaciones en la realización de la presente revisión sistemática fue el no poder acceder a bases de datos y revistas indexadas que no eran de acceso gratuito. Este hecho debe ser tenido en cuenta si acaso se pretende tomar de base esta revisión para futuras investigaciones o si por el contrario se amplía la misma.

A pesar de lo anteriormente expuesto los resultados obtenidos nos brindan la evidencia necesaria como para tener presente el papel de los contaminantes ambientales en la etiología de ciertos casos de autismo. Por otro lado, aporta información que permite orientar en etapas preconcepcionales y prenatales respecto a los riesgos que se corre al exponerse a determinados contaminantes ambientales, sobre todo pesticidas, herbicidas y moléculas particuladas de diésel y otros contaminantes.

Este hecho demuestra que si bien es cierto los factores genéticos son importantes en la etiología del autismo, no se debe olvidar que los genes no actúan de manera aislada, sino que lo hacen en un contexto y en un ambiente determinado que de alguna manera llegan a regular y modular su expresión, llegando incluso a provocar trastornos del desarrollo infantil como el autismo.

Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones

Esta revisión sistemática ha analizado los contaminantes ambientales que con mayor frecuencia se han relacionado con cambios epigenéticos asociados a la configuración del fenotipo autista, arrojando conclusiones significativas:

1. Los contaminantes ambientales como los pesticidas, herbicidas, aquellos que son el resultado de la combustión de hidrocarburos liberados a la atmósfera como el dióxido de nitrógeno y las partículas de diésel. Materia particulada con un tamaño menor a 2.5 micras. Metales pesados presentes en el agua para consumo humano y contaminantes ubicuos como el bifenilo policlorado y el Ftalato de di etilhexilo contribuyen significativamente a la configuración del fenotipo autista a través de mecanismos epigenéticos.

2. Los contaminantes ambientales actúan a través de mecanismos epigenéticos sobre genes clave relacionados con el desarrollo cerebral como el gen SHANK3, implicado en la sinaptogénesis neuronal.

3. La metilación del ADN presente en la cromatina es el principal mecanismo epigenético asociado.

Recomendaciones

Que se lleven a cabo más estudios longitudinales que incluyan de modo particular a hermanos menores de personas autistas que compartan el mismo ambiente y por tanto estén expuestos a los mismos posibles contaminantes ambientales. Que se aborden otros contaminantes ambientales además de los ya mencionados, sobre todo aquellos que pudieran estar presentes en productos de uso común y cotidiano.

Que se diseñen estrategias de estudios que analicen cómo los contaminantes ambientales pueden actuar a través de otros mecanismos epigenéticos además de la metilación del ADN. Y que además se incluyan otros genes que a día de hoy se conoce están relacionados con la aparición de manifestaciones clínicas relacionadas con el autismo.

Que se aborde en estudios futuros que combinen estrategias utilizadas en el estudio del exposoma y la epigenética ambiental en la configuración del fenotipo autista, pues constituyen campos emergentes con una metodología novedosa diseñada para abordar este tipo de problemáticas.

Lista de referencias

- Alarcón, Jonathan Camino. 2020. "Contaminación, estilos de vida y autismo". *Revista Resistencia*, n.º 7.
- Alshamrani, Ali. 2023. "La hipometilación del ADN se asocia con un aumento de la inflamación de los neutrófilos de la sangre periférica de niños con Trastorno del espectro autista: comprensión del papel de Ftalato de di(2-etilhexilo) contaminante ubicuo". *Metabolitos*, 1-12.
- Álvarez, Ileana. 2010. "Bases genéticas del autismo". *Acta Pediatr Mex* 31, n° 1: 22-8.
- Andreo, Pedro. 2021. "Residuos de plaguicidas y el trastorno del espectro autista". *Revista de discapacidad, clínica y neurociencias* 8 (1): 39-51.
- Arberas, Claudia. 2013. "Autismo y epigenética. un modelo de explicación para la comprensión de la génesis en los trastornos del espectro autista". *Medicina (Buenos Aires)* 73, n.º 1: 20-9.
- Arias, A. 2020. "Revisión El Exposoma: Entendiendo el envejecimiento cutáneo". *Crónicas científicas* 14 (14): 48-59.
- Aron, Carolina. 2019. "Síndrome de Rett: análisis molecular del gen MECP2 en pacientes chilenas". *Rev Chil Pediatr* 90 (2): 152-6.
- Bilinovich, Stephanie. 2020. "Epigenética ambiental de partículas diésel Materia Toxicogenómica". *J. Medio Ambiente. Res. Salud Pública*: 1-13.
- Bilinovich, Stephanie. 2020. "La secuenciación integrada de ARN revela los impactos epigenéticos de la exposición a partículas de diésel en organoides cerebrales humanos". *Desarrollador de neurociencias* 42 (5): 195-207.
- Castillo, Mayelin. 2023. "Papel de la epigenética en el origen del autismo". *RECIMUNDO* 7 (3): 228-37.
- Celis, Gustavo. 2022. "Trastorno del espectro autista". *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM* 65 (1).
- Cuadros-Mendoza, Carlos. 2018. "La influencia del exposoma en los primeros 1000 días de vida y la salud gastrointestinal". *Acta Pediatr Mex* 39 (3): 265-77.
- Dept. of Public Health Sciences University of California. 2006. "¿Qué es MARBLES?". *MARBLES*. <https://marbles.ucdavis.edu/>.

- Driga, Anna. 2023. "Heavy metals, halogens, carbon and nitrogen oxides, and autism the important role of digital technologies in health education, prevention and digital health". *GSC Advanced Research and Reviews* 16 (2): 050–060.
- Dunaway, Keith. 2017. "Impacto acumulativo del bifenilo policlorado y grandes Duplicaciones cromosómicas sobre la metilación del ADN, la cromatina y Expresión de genes candidatos al autismo". *CelulaReps* 17 (11): 3035-48.
- Ecologistas en Acción. 2016. "Glifosato". Ejecutivo, Madrid.
- Ehrenstein, Ondine von. 2019. "Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study". *BMJ*.
- Escher, Jill. 2018. "Bugs in the program: can drugs and smoking disrupt the molecular program of fetal germline?" *Environmental Epigenetics* 4 (2): 1–6.
- Escobar, Maria. 2019. "El extraño caso de CHD7 y la cromatina que no pudo desenrollar. Síndrome de CHARGE". *Semilleros de innovación en salud*.
- Franke, Barbara. 2021. "Editorial: The new genetics of autism". *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 62 (11): 1271-3.
- Gao, Hui. 2024. "Associating prenatal phthalate exposure with childhood autistic traits: investigating potential adverse outcome pathways and the modifying effects of maternal vitamin D". *Eco-Environment & Health*.
- Gaona, Victor. 2024. "Etiología del autismo". *Medicina (Buenos Aires)* 84 (1): 31-6.
- Hernández, Érika. 2023. "Efectos de un programa de entrenamiento aeróbico en el tiempo de reacción y la metilación de ADN del gen SHANK3 en niños con trastorno de espectro autista: un estudio piloto". *Revista de Investigación e Innovación en Ciencias de la Salud* 5 (1).
- Hill, Denise. 2015. "Autism-Like Behavior and Epigenetic Changes Associated with Autism as Consequences of In Utero Exposure to Environmental Pollutants in a Mouse Model". *Behavioural Neurology*: 1-10.
- Hill, Denise. 2015. "Comportamiento similar al autismo y cambios epigenéticos asociados con el autismo como consecuencia de la exposición intraútero a factores ambientales contaminantes en un modelo de ratón". *Behavioral Neurology*.
- Jaramillo-Arias, Piedad. 2022. "Perspectiva histórica del trastorno del espectro del autismo". *Acta neurológica colombiana* 38 (2): 91-7.
- Jin, Tianyu. 2024. "Particulate matter 2.5 causally increased genetic risk of autism spectrum disorder". *Jin et al. BMC Psychiatry* 24 (129): 1-9.

- Keil, Kimberly. 2016. "DNA methylation: a mechanism linking environmental chemical exposures to risk of autism spectrum disorders?". *Environmental Epigenetics* 2 (1): 1-15.
- Kim, Kyoung- Nam. 2022. "Effects of short-term exposure to air pollution on hospital admissions for autism spectrum disorder in Korean school-aged children: a nationwide time-series study". *BMJ Open*.
- Kubota, Takeo. 2016. "Epigenetic Effect of Environmental Factors on Autism Spectrum Disorders". *Int. J. Environ. Res. Public Health*, n.º 13: 1-12.
- Legüe, Marcela. 2022. "Relevance of epigenetic mechanisms during normal neurodevelopment and consequences of their alterations". *Revista médica clínica Las Condes* 33 (4): 347-57.
- Li, Kang. 2023. "Role of SHANK3 in concentrated ambient PM2.5 exposure induced autism-like phenotype". *Heliyon*.
- López, Catalina, y María Larrea. 2017. "Autismo en Ecuador: un Grupo Social en Espera de Atención". *Rev. Ecuat. Neurol* 26 (3).
- López, Catalina, y María Larrea. 2020. "La determinación social del autismo en población infantil ecuatoriana". *Revista de ciencias de la salud*: 1-27.
- Macias, Diego, y Veránica Cabañas. 2021. "Prevalencia de los Trastornos del Espectro Autista en los últimos 5 años: una revisión bibliográfica". *Interpsiquis* 22.
- Maggio, Angela. 2022. "Las exposiciones elevadas a compuestos disruptores endocrinos persistentes afectan al metiloma del esperma en regiones asociadas con el trastorno del espectro autista". *Fronteras en genética*.
- Martín, Fernando. 2022. "Trastornos del espectro del autismo". *Protocolos de pediatría*: 75-83.
- Miranda, Vivian Mena. 2019. "Relación entre microbiota intestinal, epigenética y exposoma en la salud materno infantil". *Revista Cubana de Pediatría* 91 (2).
- Modabbernia, Amirhossein. 2017. "Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses". *Molecular Autism* 8 (13): 2-16.
- Mora, Sindy. 2023. "El trastorno del espectro autista en la actualidad, abordado para el médico general". *LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades, Asunción, Paraguay* 4 (2): 3028-44.
- Nadeem, Ahmed. 2021. "Exposure to the plasticizer, Di-(2-ethylhexyl) phthalate during juvenile period exacerbates autism-like behavior in adult BTBR T + tf/J mice due

- to DNA hypomethylation and enhanced inflammation in brain and systemic immune cells". *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*.
- Page, M.J. 2021. "Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas". *Rev Esp Cardiol*. 74 (9): 790-9.
- Parámo, Pablo. 2020. "Cómo elaborar una revisión sistemática". *La revisión sistemática*.
- Pardo-Govea, Tatiana. 2009. "Aspectos inmunogenéticos del autismo: Revisión". *Investigación clínica*.
- Peterson, Kathleen. 2014. "Los trastornos del espectro del autismo". *Nursing* 31 (1): 24-30.
- Porta, Miquel. 2019. "La epigenómica ambiental". *Plataforma debate*.
- Rahman, Mostafijur. 2023. "The Associations of Autism Spectrum Disorder with PM2.5 Components: A Comparative Study Using Two Different Exposure Models". *Environ Sci Technol*. 57 (1): 405-14.
- Raz, Raanan. 2018. "Traffic-Related Air Pollution and Autism Spectrum Disorder: A Population-Based Nested Case-Control Study in Israel". *American Journal of Epidemiology* 187 (4): 717-25.
- Ruggieri, Victor. 2022. "Mecanismos epigenéticos involucrados en la génesis del autismo". *MEDICINA (Buenos Aires)* 82 (1): 48-53.
- Schmidt, Rebecca. 2016. "Exposiciones durante el embarazo autoinformadas y metilación del ADN placentario en el estudio prospectivo MARBLES sobre hermanos con autismo". *Epigenética ambiental* 2 (4): 1-10.
- Souza, Juliana de. 2023. "Exposição ao praguicida glifosato e a ocorrência do transtorno do espectro autista: existe associação?» *Saud Pesq* 16 (1).
- Testa, Chiara. 2022. "Di-(2-ethylhexyl) phthalate and autism spectrum disorders". *ASN NEURO* 4 (4).
- Tordjman, Sylvie. 2014. "Epigenetic mechanisms in autism". *Frontiers in Psychiatry* 5 (53).
- Velarde-Incháustegui, Myriam. 2021. "Diagnosis of Autistic Spectrum Disorder-ASD, adapting to the new reality, Telehealth". *Rev Neuropsiquiatr* 84 (3): 175-82.
- Wei, Hongying. 2016. "Redox/metilación mediada por metilación anormal del ADN como reguladores del deterioro relacionado con el desarrollo neurológico inducido por partículas finas ambientales en células neuronales". *Informes Científicos*.

- Williams, Logan A. 2022. "Future Prospects for Epigenetics in Autism Spectrum Disorder". *Molecular Diagnosis & Therapy*: 569–79.
- Zhao, Anni. 2024. "Linking PM2.5 to autism spectrum disorder". *Proceedings of the 2nd International Conference on Environmental Geoscience and Earth Ecology*.
- Zhou, Qinfeng. 2021. "Exposición prenatal y posnatal a la contaminación del tráfico, metilación del ADN en Shank3 y regiones promotoras de MeCP2, H3K4me3 y H3K27me3 y sociabilidad en crías de ratas". *Clin Epigenet*: 1-12.