

FACTORES AMBIENTALES QUE INFLUYEN EN LOS TRASTORNOS DEL DESARROLLO

HUGO A. ARROYO

Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P Garrahan, Buenos Aires, Argentina

Resumen Los trastornos del neurodesarrollo, se han asociado con múltiples causas, especialmente genéticas y ambientales –nutricionales, infecciosas, tóxicas, traumáticas y estrés psicosocial, entre otras– que en general interactúan entre sí. De especial interés es identificar el/los factores que contribuyen a estos trastornos. Factores ambientales que están relacionados con inflamación y cambios epigenéticos pueden ser una vía común final.

Palabras clave: neurodesarrollo, nutrición, tóxicos ambientales, adversidad psicosocial, epigenética, inflamación

Abstract *Environmental factors influencing developmental disorders.* Neurodevelopmental disorders have been associated with multiple causes especially, genetic and environmental –nutritional, infectious, toxic, traumatic and psychosocial stress among others– that in general do not operate alone, but interact with each other. Of special interest is to identify the mechanism(s) that lead to these disorders. Inflammation and epigenetic changes may play a common end for many forms of environmental risk.

Key words: neurodevelopment, environmental toxics, nutrition, psychosocial adversity, epigenetics, inflammation

Los trastornos del neurodesarrollo (TND) se han asociado con múltiples causas, especialmente genéticas y ambientales –nutricionales, infecciosas, tóxicas, traumáticas y estrés psicosocial entre otras– que en general interactúan entre sí¹.

Las interacciones gen-ambiente parecen ser mucho más frecuentes de lo que se pensaba inicialmente. Se describen algunas de ellas:

a) Ciertas variantes genéticas entran en juego solo ante condiciones ambientales específicas (interacción gen-ambiente) y, alternativamente, algunas influencias ambientales se hacen evidentes solamente entre individuos portadores de una variante génica particular.

Los individuos con al menos una copia de la variante alelo corto para el promotor del gen transportador de serotonina (5-HTT), tienen más probabilidades de tener depresión. Cuando los niños tienen un alelo corto de 5-HTT y sus madres una atención de baja respuesta, son menos competentes en habilidades académicas, compromiso escolar y funcionamiento social con sus compañeros, que los niños cuyas madres tienen un cuidado más receptivo².

b) La interacción gen-ambiente incluye procesos biológicos –epigenéticos– en los que la exposición ambiental regula o calibra el momento y el nivel de expresión de conjuntos específicos de genes, denominado proceso epigenético de regulación genética³.

El tabaquismo materno durante el embarazo influye en la metilación del ADN al nacer con efectos que pueden persistir durante toda la vida².

Otro concepto importante es el momento en el que se produce esa interacción. Hay períodos críticos o sensibles en el desarrollo de los circuitos cerebrales, o sea las ventanas de plasticidad, durante las cuales ciertos circuitos son más sensibles a los efectos de la experiencia/ambiente. En relación a lo anterior, estudios epidemiológicos experimentales han apoyado al concepto de DOHAD (del inglés *Developmental Origin of Health and Disease*), que sostiene que la calidad del desarrollo fetal se relaciona con la salud o el riesgo de enfermedades crónicas en el futuro.

Teniendo en cuenta estos complejos procesos, nos ocuparemos de las influencias de algunos factores ambientales y los mecanismos sobre el neurodesarrollo embrionario fetal y los primeros años de vida.

Nutrición fetal

La desnutrición perinatal lleva al retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), por deficiencias específicas de

Dirección postal: Hugo A. Arroyo, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Combate de los Pozos 1881, 1245 Buenos Aires, Argentina

e-mail: hugoarroyo2012@gmail.com

nutrientes, restricción calórica general o aporte de oxígeno.

El RCIU produce consecuencias metabólicas como intolerancia a la glucosa, hipertensión y alteración del metabolismo lipídico. Además, los estudios de resonancia magnética (RM) han demostrado en niños la reducción del volumen del hipocampo y una asociación con resultados cognitivos negativos, como una memoria espacial deficiente, un menor rendimiento escolar y un menor cociente intelectual

Estudios en animales mostraron similares deficiencias que se relacionaron con niveles alterados de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor de crecimiento similar a la insulina, entre otros, los cuales son factores que mejoran la proliferación, el crecimiento y el mantenimiento neuronal⁴.

La restricción calórica resulta en una reducción de la densidad neuronal y un aumento de la apoptosis, perjudica la transmisión sináptica al atenuar la potenciación a largo plazo y la neurotransmisión de glutamato a través de los receptores AMPA y NMDA en el hipocampo y aumenta los aportes GABAérgicos inhibitorios que puede conducir a un deterioro cognitivo más adelante en la vida.

Al igual que con la desnutrición perinatal, el sobrepeso y la obesidad materna se han relacionado con puntuaciones cognitivas más bajas y retraso en el desarrollo mental en los niños. Los modelos animales, recapitulan estas asociaciones, mostrando que la exposición a una dieta perinatal alta en grasas (DAG) afecta la memoria espacial dependiente del hipocampo. Una DAG materna se ha relacionado con la disminución de las concentraciones de BDNF y el factor de crecimiento nervioso, los cuales promueven la supervivencia dendrítica y el mantenimiento de las sinapsis.

La desnutrición o la obesidad materna activan distintos mecanismos como el nivel de leptina, el aumento de corticoides inducido por estrés asociado con cambios inflamatorios crónicos, y los cambios en el epigenoma, que son los responsables del compromiso en el neurodesarrollo⁵.

Las deficiencias prenatales maternas de folato y vitamina B12 se asocian con retraso del crecimiento prenatal y defectos cerebrales postnatales a largo plazo en animales y, son factores de riesgo para trastornos neurológicos y del desarrollo en la descendencia, que puede persistir después del tratamiento, así como defectos del tubo neural. Estudios recientes han demostrado una asociación entre la baja ingesta materna de ácido fólico y el retraso del lenguaje, así como el TEA, en la descendencia. La deficiencia de vitamina A y D y de hierro se han relacionado con el deterioro del lenguaje, la reducción del rendimiento cognitivo y trastornos del neurodesarrollo como TEA y esquizofrenia⁶.

Las primeras interacciones entre el niño y sus cuidadores principales

El adecuado cuidado y el apoyo de los cuidadores adultos son esenciales para la supervivencia de los bebés humanos. Además, los bebés desarrollan vínculos o apegos que desempeñan un papel clave en el desarrollo normal; un apego seguro con los cuidadores mejora la conectividad emocional, construir relaciones seguras y protegidas, y el desarrollo de una autoestima positiva más adelante en la vida.

La experiencia de niños adoptados en el Reino Unido de orfanatos rumanos demostró que los niños que pasaron más de seis meses en esas instituciones mostraron posteriormente una combinación grave de síntomas de TND, incluyendo trastorno con déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastornos del espectro autista (TEA). Por otra parte, los niños que eran menores de dos años cuando fueron adoptados tuvieron una mejor evolución³.

Más recientemente, investigaciones relacionadas con el apego, han mostrado las consecuencias de un apego inseguro en la habilidad de autorregulación. El apego inseguro reduce el esfuerzo del niño por autorregularse de una manera coherente y flexible. Las dificultades de autorregulación se han asociado con el embarazo adolescente, la adicción a las drogas, el fracaso educativo, la depresión y la ansiedad².

Exposición a drogas y tóxicos ambientales

El uso de talidomida en mujeres embarazadas en la década de 1960 se asoció con malformaciones fetales y posteriormente, se advirtió que su exposición durante el embarazo temprano es causa de TEA en la descendencia. La exposición a talidomida lleva a una disfunción del gen *Zbtb16* y a deficiencias de la proliferación y diferenciación neuronal. Esto coincide con la identificación de mutaciones en *ZBTB16* en pacientes con TEA⁷.

Estudios epidemiológicos han demostrado que la administración de ácido valproico durante el embarazo aumenta el riesgo de aparición de TEA. Además, en estudios con animales, induce una hiperacetilación del ADN, presumiblemente a través de sus efectos inhibitorios sobre las enzimas histonas deacetilasas (HDAC).

Se ha sugerido una relación entre las mujeres embarazadas que toman antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y la aparición del TEA.

Estudios epidemiológicos han señalado que la exposición a agentes como organofosforados, y solventes y químicos industriales, residuos electrónicos y sustancias químicas producidas por el tabaquismo aumenta el riesgo

de TEA, TDAH y deterioro cognitivo en la descendencia. La exposición prenatal a la cocaína, cannabis y alcohol se han visto asociados con diversos TND^{8,9}.

La contaminación del aire ambiente, por partículas emitidas por industrias y automóviles, inducen una respuesta inmune materna con activación de factores de transcripción y aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias. Esta activación inmune materna, se ha asociado con un desarrollo atípico del cerebro como ocurre también por infecciones bacterianas o virales, con un mayor riesgo de TEA².

Enfermedad psiquiátrica materna

El bienestar del niño está estrechamente relacionado con la salud mental de sus cuidadores la que actúa como un factor protector de las adversidades y promueve el desarrollo de la primera infancia. Por el contrario, tener un padre con un trastorno psiquiátrico, como la depresión, es un fuerte factor de riesgo para trastornos disruptivos y/o depresivos¹⁰.

La ansiedad materna prenatal aumenta la exposición fetal al cortisol materno. Esta exposición afecta la amígdala, la corteza prefrontal y el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal, lo que puede aumentar el riesgo de problemas de comportamiento y salud mental más adelante en la vida².

Edad parental avanzada

La tendencia mundial de posponer la paternidad implica un aumento en la edad promedio de los padres. Es conocido que el aumento de la edad materna se asocia con errores de segregación cromosómica. Más novedoso, es lo demostrado por estudios epidemiológicos que muestran una sólida asociación entre la edad paterna avanzada con TEA y esquizofrenia en la descendencia, conocido como "efecto de la edad paterna".

Varios estudios proporcionan evidencia que el riesgo de TEA aumenta a partir de una edad paterna de 35 años¹¹ y que cada 10 años adicionales, se asocia con un aumento del 21% en el riesgo de que la descendencia desarrolle TEA¹².

No existe un consenso general sobre el mecanismo subyacente de este efecto. Se han propuesto las siguientes cuatro hipótesis, no necesariamente exclusivas: las mutaciones *de novo*, las alteraciones epigenéticas, la paternidad tardía y el recurso ambiental. Si bien la mayoría de los estudios se centran en los efectos de la EPA en la primera generación, también se exploran los efectos transgeneracionales. Hay investigaciones, aunque con resultados contradictorios, que relacionan el riesgo de TEA en nietos con la edad de los abuelos al nacer sus hijos¹³.

Hogares desfavorecidos

Los niños que viven en hogares socioeconómicamente desfavorecidos tienen riesgos excesivos de TND y enfermedades neuropsiquiátricas. Escasos recursos familiares y comunitarios impactan en atención, lenguaje, lectura y habilidades matemáticas. Los factores estresantes familiares y comunitarios se asocian con más hiperactividad, problemas de conducta y más trastornos internalizantes y externalizantes¹⁴.

Enfermedades autoinmunes, estrés e infecciones

Estudios epidemiológicos también han informado que la activación inmune materna (AIM) causada por enfermedades autoinmunes, asma, infecciones, obesidad y estrés psicosocial aumenta el riesgo de TND. Las infecciones con patógenos de transmisión no vertical como la gripe, durante el embarazo, pueden causar TND en la descendencia. Distinto es el mecanismo por aquellas infecciones intraútero que se transmiten verticalmente al feto (ej.: toxoplasmosis CMV, etc.)¹⁵.

Obesidad y microbiota

El aumento en la prevalencia de la obesidad y otras enfermedades metabólicas relacionadas, ha sido en paralelo con un aumento de los problemas neurológicos, tanto en adultos como en niños. Los estudios epidemiológicos han encontrado un vínculo entre las enfermedades metabólicas maternas con la morbilidad psiquiátrica y del neurodesarrollo de la descendencia, incluida la discapacidad intelectual, el deterioro cognitivo, TEA y TDAH.

Se observa ampliamente una asociación positiva entre el índice de masa corporal alto materno y el TEA en la descendencia. Otros estudios han reportado un riesgo de 1.6 a 2.8 veces mayor de TDAH en hijos de madres obesas. Una posible vía mecanicista que vincula la nutrición materna y los resultados de la descendencia es la transmisión de la microbiota materna¹⁶.

La microbiota intestinal humana está formada por una población compleja y dinámica de más de 10 billones de especies, incluyendo bacterias, arqueas, levaduras y protozoos. Hay fuertes evidencias a favor de que la microbiota de la madre puede sembrarse en la descendencia en el momento del nacimiento, a través de la transmisión vertical de los tractos reproductivo y gastrointestinal y por la lactancia materna. Un metaanálisis reciente mostró que las madres que tenían sobrepeso u obesidad antes del embarazo tenían entre un 17% y un 51% más de probabilidades, respectivamente, de tener un hijo con malos resultados en el desarrollo neurológico. Los niños nacidos de mujeres con sobrepeso/obesidad

tuvieron una mayor incidencia de TDAH (62%), retraso cognitivo o intelectual (58%), problemas emocionales o de comportamiento (42%), y TEA (36%), aunque puede haber factores de confusión familiares¹⁷.

Varios factores pueden afectar la microbiota neonatal ya que es compartida entre madre e hijo, por lo tanto, la dieta materna, el modo de alimentación y el modo de parto pueden influir en la microbiota de la descendencia. La microbiota intestinal tiene un papel en el desarrollo, la madurez y mantenimiento de distintos sistemas humanos.

Los siguientes son factores que pueden afectar la microbiota del niño: dieta moderna, modo de nacimiento, tipo de alimentación. Las investigaciones muestran la gran importancia de una composición microbiana saludable en el intestino en una etapa temprana de la vida (2-3 años de edad). Varios informes concluyen que la disbiosis intestinal temprana puede influir en el neurodesarrollo a corto plazo y también puede conducir a problemas de salud mental más adelante en la vida¹⁸.

Procesos epigenéticos

Los procesos epigenéticos se han implicado ampliamente en el desarrollo humano y las enfermedades, incluidos los trastornos mentales. Consisten en modificaciones químicas específicas de la molécula de ADN y modificaciones covalentes de las proteínas (histonas) que se unen y empaquetan el ADN. El ADN de las células eucariotas se enrolla alrededor de las proteínas histonas dentro del núcleo celular, y cualquier modificación epigenética que actúe sobre el ADN y las histonas puede influir en la arquitectura tridimensional del ADN y esto determina la accesibilidad de ciertos genes a los factores de transcripción, o sea a la maquinaria que lee y expresa los genes.

Uno de los procesos epigenéticos es la metilación del ADN que es el principal contribuyente al mantenimiento estable de un estado de expresión génica dado y generalmente se asocia con el silenciamiento génico, ya que los grupos metilo se unen a los residuos de citosina en las islas CpG, bloqueando la capacidad de la ARN polimerasa. Otro mecanismo es la metilación, acetilación, fosforilación y ubiquitinación de las histonas y la célula altera la accesibilidad de la maquinaria transcripcional al ADN. La acetilación de las histonas es la más comúnmente estudiada, y se asocia con la descondensación de la cromatina y el aumento de la actividad transcripcional y está regulado por HDAC e histonas acetiltransferasas (HAT). Finalmente, los ARN no codificantes dominan la producción transcripcional mientras que los microRNAs son reguladores post-transcripcionales.

En esta revisión, daré una breve visión general de los procesos epigenéticos; especialmente en la metilación de la citosina en el ADN, que es la modificación epigenética más estudiada.

¿Cómo regula la metilación del ADN la actividad de los genes?

La metilación de la citosina puede ocurrir en el ADN genómico cuando la citosina (C) se encuentra inmediatamente adyacente a la guanina (G), conocida como dinucleótido CG. Los dinucleótidos CG son reconocidos por las enzimas ADN metiltransferasa (DNMT), que catalizan la adición de un grupo metilo a la citosina, convirtiéndolo en 5-methylcytosina (5mC) proceso importante para dirigir cómo se utilizará esa región de ADN. 5mC generalmente reduce el nivel de transcripción de genes al promover la formación de ADN apretado (cromatina) e interferir con los factores de reconocimiento y las proteínas necesarias para el inicio de la transcripción.

El patrón de metilación puede diferir entre los tipos de células del mismo individuo. Esto puede dirigir la expresión o el silenciamiento de subconjuntos de genes en células específicas en momentos específicos, lo que puede permitir una respuesta transitoria, reversible y relativamente rápida a un estímulo ambiental. Los patrones de metilación del ADN se establecen en gran medida durante el desarrollo fetal, pero son dinámicos a lo largo de la vida y pueden modificarse mediante interacciones con estímulos ambientales, como dieta, fumar, consumo de alcohol y contaminantes ambientales¹⁹.

Mecanismos inmunes e inflamatorios por estrés

La activación de la inmunidad materna (AIM) es una respuesta inflamatoria desencadenada por una infección patógena, contaminantes ambientales, enfermedades autoinmunes y obesidad materna. Según los estudios epidemiológicos previos, se sabe que la AIM es un factor de riesgo para las TND y los trastornos psiquiátricos como el TEA y la esquizofrenia.

Las citoquinas inflamatorias producidas por la madre dañan directamente el cerebro fetal a través de la placenta. En un modelo de ratón de AIM, se demostró que la interleucina (IL)-17 producida a partir de células T-helper 17 en el cuerpo de la madre llega al cerebro fetal a través de la placenta e induce la muerte celular a través de los receptores IL-17 expresados en el cerebro fetal, lo que resulta en anomalías cerebrales conductuales y morfológicas similares al TEA.

El aumento de los niveles sanguíneos de hormona adrenocorticotrópica, como el cortisol y la corticosterona, son una respuesta al estrés. En los primates, el cortisol, que tiene una fuerte actividad fisiológica, se convierte en su forma inactiva por la enzima hidroxisteroide 11- β deshidrogenasa 2 (HSD11B2). El cortisol en la sangre durante el embarazo se convierte en formas inactivas en la placenta para prevenir la exposición fetal al cortisol. Sin embargo, la expresión de HSD11B2 está regulada a la

baja en las placentas de madres con estrés crónico. Por lo tanto, los fetos están expuestos a altas concentraciones de cortisol, lo que resulta en TND. En roedores, la exposición a altas concentraciones de hormona relacionada con el estrés en las primeras etapas de la vida disminuye la expresión de Hsd11b1, que codifica una enzima reguladora de la actividad hormonal relacionada con el estrés en la neocorteza^{19, 20}.

Conclusión

Hemos visto en forma individual numerosos factores ambientales asociados a TND. Una propuesta interesante es el “modelo de insulto variable” que sugiere que uno o más insultos ambientales durante el desarrollo y/o una combinación de varios factores de riesgo son responsables de estos trastornos. Las modificaciones epigenéticas y la inflamación parecerían ser los mecanismos por los que actúan estos factores ambientales sobre el neurodesarrollo.

Las intervenciones preventivas para mitigar los efectos de la adversidad temprana, combinadas con la identificación de niños altamente susceptibles, ofrecen el potencial de un neurodesarrollo saludable. Muchos de los factores que contribuyen al exceso de riesgo de problemas de desarrollo neurológico y neuropsiquiátricos son potencialmente modificables.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Cardoso AR, Lopes-Marques M, Silva RM, et al. Essential genetic findings in neurodevelopmental disorders. *Hum Genomics* 2019; 13: 31.
- Scattolin MA, Resegue RM, Rosario MC. The impact of the environment on neurodevelopmental disorders in early childhood. *J Pediatr (Rio J)* 2022; 98: S66-S72.
- Boyce WT, Levitt P, Martinez FD, McEwen BS, Shonkoff JP. Genes, environments, and time: the biology of adversity and resilience. *Pediatrics* 2021; 147: 1-12
- Georgieff MK, Tran PV, Carlson ES. Atypical fetal development: fetal alcohol syndrome, nutritional deprivation, teratogens, and risk for neurodevelopmental disorders and psychopathology. *Dev Psychopathol* 2018; 30: 1063-86.
- Moody L, Chen H, Pan YX. Early-life nutritional programming of cognition-the fundamental role of epigenetic mechanisms in mediating the relation between early-life environment and learning and memory process. *Adv Nutr* 2017; 8: 337-50.
- Marques AH, Bjørke-Monsen AL, Teixeira AL, Silverman MN. Maternal stress, nutrition and physical activity: impact on immune function, CNS development and psychopathology. *Brain Res* 2015; 1617: 28-46
- Doi M, Usui N, Shimada S. Prenatal environment and neurodevelopmental disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 1-6.
- Arroyo HA, Fernández MC. Tóxicos ambientales y su efecto sobre el neurodesarrollo *Medicina (B Aires)* 2013; 73 Suppl 1: 93-102.
- Smith A, Kaufman F, Sandy MS, Cardenas A. Cannabis exposure during critical windows of development: epigenetic and molecular pathways implicated in neuropsychiatric disease. *Curr Environ Health Rep* 2020; 7: 325-42
- Srivastav A, Fairbrother G, Simpson LA. Addressing adverse childhood experiences through the affordable care act: promising advances and missed opportunities. *Acad Pediatr* 2017; 17: S136-S43.
- Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: 1-7
- Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2017; 135: 29-41.
- Vervoort I, Delger C, Soubry A. A multifactorial model for the etiology of neuropsychiatric disorders: the role of advanced paternal age. *Pediatr Res* 2022; 91: 757-70.
- Yu J, Patel RA, Gilman SE. Childhood disadvantage, neurocognitive development and neuropsychiatric disorders: evidence of mechanisms. *Curr Opin Psychiatry* 2021; 34: 306-23.
- Han VX, Patel S, Jones HF, et al. Maternal acute and chronic inflammation in pregnancy is associated with common neurodevelopmental disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry* 2021; 11: 71.
- Buss C, Entringer S, Davis EP, et al. Impaired executive function mediates the association between maternal pre-pregnancy body mass index and child ADHD symptoms. *PLoS ONE* 2012; 7: 1-8
- Sanchez CE, Barry C, Sabhlok A, et al. Maternal pre-pregnancy obesity and child neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis. *Obes Rev* 2018; 19: 464-84
- Daliry A, Pereira EN. Role of maternal microbiota and nutrition in early-life neurodevelopmental disorders. *Nutrients* 2021; 13: 1-21.
- Stevens AJ, Rucklidge JJ, Kennedy MA. Epigenetics, nutrition and mental health. Is there a relationship? *Nutr Neurosci* 2018; 21: 602-13.
- Han VX, Patel S, Jones HF, Dale RC. Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders. *Nat Rev Neurol* 2021; 17: 564-79.