

220 estudios que demuestran una relación entre las vacunas y el autismo

cienciaysaludnatural.com/220-estudios-que-demuestran-una-relacion-entre-las-vacunas-y-el-autismo/

Compilado por Ginger Taylor MS

La investigación convencional ha encontrado que las vacunas y sus ingredientes pueden causar las afecciones médicas subyacentes que los médicos e investigadores comprometidos se encuentran comúnmente en los niños que han recibido un diagnóstico de autismo. Estas condiciones incluyen daño gastrointestinal, deterioro del sistema inmune, infecciones crónicas, trastornos mitocondriales, afecciones autoinmunes, regresión neurológica, activación de células gliales, desregulación de secreción de interleucina-6, inflamación cerebral, pérdida de integridad de la barrera sanguínea, la disfunción sinapáptica, La disfunción de las células dendríticas, la intoxicación por mercurio, la toxicidad del aluminio, la activación y la alteración del gen, el agotamiento del glutatión, la metilación deteriorada, el estrés oxidativo, la regulación de la tiorredoxina deteriorada, la deficiencias minerales, el deterioro del sistema opioide, la disfunción endocrina, la apoptosis celular y otros desordres.

1. Mayor riesgo de deterioro neurológico del desarrollo después de una alta exposición a la vacuna que contiene timerosal en el primer mes de vida .

División de Epidemiología y Vigilancia, División de Seguridad y Desarrollo de Vacunas, Programa Nacional de Inmunización, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. 1999.

Thomas M. Verstraeten, Robert Davis, David Gu, Frank DeStefano

Antecedentes: Ha aumentado la preocupación por la presencia de timerosal, un conservante que contiene etilmercurio, en las vacunas. Evaluamos el riesgo de deterioro neurológico y renal asociado con la exposición previa a vacunas con timerosal utilizando datos automatizados del enlace de Datos de Seguridad de las Vacunas (VSD). VSD es una extensa base de datos interconectada de cuatro organizaciones de mantenimiento de la salud en Washington, Oregón y California, que contiene datos de vacunación, consultas médicas y datos demográficos de más de 400,000 bebés nacidos entre 1991 y 1997.

Métodos: Categorizamos la exposición acumulada al etilmercurio de las vacunas con timerosal después de un mes de vida y evaluamos el riesgo subsiguiente de trastornos neurológicos degenerativos y del desarrollo, así como de trastornos renales antes de los

seis años. Aplicamos modelos de riesgos proporcionales ajustando por HMO, año de nacimiento y sexo, excluyendo a los bebés prematuros.

Resultados: Identificamos 286 niños con trastornos neurológicos degenerativos y 3702 con trastornos del desarrollo, y 310 con trastornos renales. El riesgo relativo (RR) de desarrollar un trastorno del desarrollo neurológico fue de 1,8 (intervalos de confianza [IC] del 95% = 1,1-2,8) al comparar el grupo de exposición más alta al mes de edad (dosis acumulada > 25 ug) con el grupo no expuesto. **Dentro de este grupo también encontramos un riesgo elevado para los siguientes trastornos: autismo (RR 7,6; IC del 95% = 1,8-31,5)**, trastornos del sueño no orgánicos (RR 5,0; IC del 95% = 1,615,9) y trastornos del habla (RR 2,1; IC del 95% = 1,1-4,0). Para el grupo de trastornos neurológicos degenerativos y renales no encontramos un aumento significativo del riesgo ni una disminución del riesgo.

Conclusión: **Este análisis sugiere que la exposición elevada al etilmercurio procedente de vacunas que contienen timerosal durante el primer mes de vida aumenta el riesgo de desarrollo posterior de deterioro neurológico**, pero no de deterioro neurológico degenerativo ni renal. Se requieren más estudios confirmatorios.

2. Estudio piloto comparativo sobre la salud de niños estadounidenses de 6 a 12 años vacunados y no vacunados

J Transl Sci 3: DOI: 10.15761/JTS.1000186, 24 de abril de 2017

Anthony R Mawson, Azad R Bhuiyan, Brian D Ray, Binu Jacob

Departamento de Epidemiología y Bioestadística, Facultad de Salud Pública, Jackson
Universidad Estatal, Jackson, MS 39213, EE. UU.

Instituto Nacional de Investigación de Educación en el Hogar, Apartado Postal 13939,
Salem, OR 97309, EE. UU.

Abstracto

Las vacunas han prevenido millones de enfermedades infecciosas, hospitalizaciones y muertes entre los niños estadounidenses, pero los resultados de salud a largo plazo del programa de vacunación siguen siendo inciertos. El Instituto de Medicina de EE. UU. ha recomendado estudios para abordar esta pregunta. Este estudio tuvo como objetivo 1) comparar a los niños vacunados y no vacunados en una amplia gama de resultados de salud, y 2) determinar si una asociación encontrada entre la vacunación y los trastornos del desarrollo neurológico (TDN), si la hubiera, seguía siendo significativa después del ajuste por otros factores medidos. Se llevó a cabo un estudio transversal de madres de niños educados en casa en colaboración con organizaciones de educación en el hogar

en cuatro estados de EE. UU.: Florida, Luisiana, Misisipi y Oregón. Se pidió a las madres que completaran un cuestionario anónimo en línea sobre sus hijos biológicos de 6 a 12 años con respecto a factores relacionados con el embarazo, historial de nacimientos, vacunas, enfermedades diagnosticadas por un médico, medicamentos utilizados y servicios de salud. El TND, una medida diagnóstica derivada, se definió como tener uno o más de los siguientes tres diagnósticos estrechamente relacionados: una discapacidad de aprendizaje, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y trastorno del espectro autista. Se obtuvo una muestra de conveniencia de 666 niños, de los cuales 261 (39%) no estaban vacunados. Los vacunados tenían menos probabilidades que los no vacunados de haber sido diagnosticados con varicela y tos ferina, pero más probabilidades de haber sido diagnosticados con neumonía, otitis media, alergias y TND. Después del ajuste, la vacunación, el sexo masculino y el parto prematuro siguieron estando significativamente asociados con el TND. Sin embargo, en un modelo ajustado final con interacción, la vacunación, pero no el parto prematuro, siguió estando asociada con el TND, mientras que la interacción del parto prematuro y la vacunación se asoció con una probabilidad 6,6 veces mayor de TND (IC del 95%: 2,8, 15,5). **En conclusión, se encontró que los niños vacunados que recibían educación en casa tenían una tasa más alta de alergias y TND que los niños no vacunados que recibían educación en casa.** Si bien la vacunación se mantuvo significativamente asociada con el TND tras controlar otros factores, el parto prematuro, junto con la vacunación, se asoció con un aparente aumento sinérgico en la probabilidad de TND. Se necesitan más investigaciones con muestras más grandes e independientes y diseños de investigación más sólidos para verificar y comprender estos hallazgos inesperados y optimizar el impacto de las vacunas en la salud infantil.

Ceremonias:

« **El TND, una medida diagnóstica derivada, se definió como tener uno o más de los siguientes tres diagnósticos estrechamente relacionados: una discapacidad de aprendizaje, un trastorno por déficit de atención con hiperactividad y un trastorno del espectro autista.** »

«Enfermedad crónica

Los niños vacunados tuvieron significativamente más probabilidades que los no vacunados de haber sido diagnosticados con lo siguiente: rinitis alérgica (10,4% frente a 0,4%, $p < 0,001$; OR 30,1, IC del 95%: 4,1, 219,3), otras alergias (22,2% frente a 6,9%, $p < 0,001$;

OR 3,9, IC del 95 %: 2,3, 6,6), eczema/dermatitis atópica (9,5 % frente a 3,6 %, $p = 0,035$; OR 2,9, IC del 95 %: 1,4, 6,1), una discapacidad de aprendizaje (5,7 % frente a 1,2 %, $p = 0,003$; OR

5,2; IC del 95 %: 1,6; 17,4), TDAH (4,7 % frente a 1,0 %, $p = 0,013$; OR 4,2; IC del 95 %: 1,2; 14,5), TEA (4,7 % frente a 1,0 %, $p = 0,013$; OR 4,2; IC del 95 %: 1,2; 14,5) , cualquier trastorno del desarrollo neurológico (es decir, discapacidad de aprendizaje, TDAH o TEA) (10,5 % frente a

3,1%, $p < 0,001$; OR 3,7, IC 95%: 1,7, 7,9) y cualquier enfermedad crónica (44,0% vs.

25,0%, $p < 0,001$; OR 2,4, IC 95%: 1,7, 3,3).»

3. Vacunación contra la hepatitis B en neonatos varones y diagnóstico de autismo, NHIS 1997-

J Toxicol Environ Health A. 2010;73(24):1665-77. doi:

10.1080/15287394.2010.519317.

Gallagher CM, Goodman MS.

Abstracto

La vacunación universal contra la hepatitis B se recomendó para recién nacidos en Estados Unidos en 1991; sin embargo, los resultados sobre seguridad son contradictorios. Se determinó la asociación entre la vacunación contra la hepatitis B en neonatos varones y el diagnóstico de autismo reportado por los padres. Este estudio transversal utilizó muestras probabilísticas ponderadas obtenidas de los conjuntos de datos de la Encuesta Nacional de Entrevistas de Salud de 1997-2002. El estado de vacunación se determinó a partir del registro de vacunación. Se utilizó regresión logística para estimar la probabilidad de diagnóstico de autismo asociado con la hepatitis B neonatal.

Vacunación en niños de 3 a 17 años nacidos antes de 1999, ajustada por raza, educación materna y hogar biparental. **Los niños vacunados en la etapa neonatal tuvieron tres veces más probabilidades de diagnóstico de autismo que los niños que nunca fueron vacunados o que fueron vacunados después del primer mes de vida.** Los niños blancos no hispanos tuvieron un 64 % menos de probabilidades de tener un diagnóstico de autismo que los niños no blancos. Los hallazgos sugieren que los varones estadounidenses vacunados con la vacuna contra la hepatitis B antes de 1999 (según el registro de vacunación) tuvieron un riesgo tres veces mayor de que sus padres informaran de un diagnóstico de autismo en comparación con los niños no vacunados en la etapa neonatal durante ese mismo período. Los niños no blancos presentaron un mayor riesgo.

4. Asociaciones de la exposición al mercurio prenatal y en la primera infancia con conductas autistas a los 5 años de edad: el estudio de Salud Ambiental de Madres y Niños (MOCEH)

Ciencia del Medio Ambiente Total

Volúmenes 605–606, 15 de diciembre de 2017, páginas 251-257

JiaRyua. , Eun-HeeHaa, Boong-NyunKimb, MinaHac, YanghoKimd,

Hyesook Parke, Yun-Chul Hongf, Kyoung-Nam Kim

Departamento de Medicina Ocupacional y Ambiental, Facultad de Medicina, Universidad Femenina Ewha, Seúl, República de Corea

División de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Departamento de Psiquiatría e Instituto de Medicina del Comportamiento Humano, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Seúl, Seúl, República de Corea

Departamento de Medicina Preventiva, Facultad de Medicina, Universidad de Dankook, Cheonan, República de Corea

Departamento de Medicina Ocupacional y Ambiental, Hospital Universitario de Ulsan, Facultad de Medicina de la Universidad de Ulsan, Ulsan, República de Corea

Departamento de Medicina Preventiva, Facultad de Medicina, Universidad Femenina Ewha, Seúl, República de Corea

Departamento de Medicina Preventiva, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Seúl, Seúl, República de Corea

Instituto de Salud Pública y Servicios Médicos, Hospital Universitario Nacional de Seúl, Seúl, República de Corea

Recibido el 26 de abril de 2017, revisado el 24 de junio de 2017, aceptado el 26 de junio de 2017, disponible en línea el 28 de junio de 2017.

Abstracto

Fondo

Aunque el mercurio es una neurotoxina comprobada, sólo unos pocos estudios longitudinales han investigado la asociación entre la exposición al mercurio durante la etapa prenatal y en la primera infancia y las conductas autistas.

Métodos

Realizamos un estudio de cohorte longitudinal utilizando una cohorte de nacimiento prospectiva en curso, iniciada en 2006, en la que se midieron los niveles de mercurio en sangre al inicio y al final del embarazo; en sangre del cordón umbilical; y a los 2 y 3 años de edad. Analizamos 458 parejas madre-hijo. Las conductas autistas se evaluaron mediante la Escala de Respuesta Social (SRS) a los 5 años de edad. Se utilizaron como resultados tanto las puntuaciones T continuas de la SRS como las puntuaciones T dicotomizadas por una puntuación ≥ 60 o < 60 .

Resultados

La media geométrica de las concentraciones de mercurio en la sangre del cordón umbilical fue de 5,52 $\mu\text{g/L}$. En los modelos ajustados, se observó una duplicación de los niveles de mercurio en sangre al final del embarazo ($\beta = 1,84$; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,39; 3,29), en la sangre del cordón umbilical ($\beta = 2,24$; IC del 95 %: 0,22; 4,27) y a los 2 años ($\beta = 2,12$; IC del 95 %: 0,54; 3,70) y a los 3 años ($\beta = 2,80$; IC del 95 %: 0,54; 3,70).

IC: 0,89, 4,72) de edad se asoció positivamente con las puntuaciones T de la SRS. Cuando se dicotomizaron las puntuaciones T de la SRS, observamos asociaciones positivas con los niveles de mercurio al final del embarazo (riesgo relativo [RR] = 1,31, IC del 95 %: 1,08, 1,60) y en la sangre del cordón umbilical (RR = 1,28, IC del 95 %: 1,01, 1,63).

Conclusión

Descubrimos que los niveles de mercurio en sangre al final del embarazo y en la primera infancia se asociaron con un mayor número de conductas autistas en niños de 5 años. Se recomienda realizar más estudios sobre los efectos a largo plazo de la exposición al mercurio.

5. La asociación entre los niveles de mercurio y los trastornos del espectro autista: una revisión sistemática y un metanálisis

Revista de oligoelementos en medicina y biología

Volumen 44, diciembre de 2017, páginas 289-297

Tina Jafari, Noushin Rostampour, Aziz A.Fallah, Afshin Hesamia

Centro de Investigación de Bioquímica Clínica, Universidad Médica Shahrekord

Ciencias, Sharhekord, Irán

Departamento de Bioquímica y Nutrición, Facultad de Medicina, Shahrekord

Universidad de Ciencias Médicas, Shahrekord, Irán

Departamento de Medicina Interna, Universidad de Ciencias Médicas de Shahrekord, Shahrekord, Irán

Departamento de Higiene Alimentaria y Control de Calidad, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Shahrekord, Shahrekord 34141, Irán

Abstracto

Antecedentes y objetivos

La relación entre el mercurio y los trastornos del espectro autista (TEA) siempre ha sido objeto de controversia entre los investigadores. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la relación entre el TEA y los niveles de mercurio en cabello, orina, sangre, glóbulos rojos (GR) y cerebro mediante un metanálisis.

Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática en diversas bases de datos, incluyendo PubMed, ISI Web of Science, el Registro Cochrane de Ensayos Controlados, Google Académico, Scopus y MagIran, hasta junio de 2017. Se identificaron estudios de casos y controles que evaluaron la concentración de mercurio total en diferentes tejidos de pacientes con TEA y los compararon con sujetos sanos (grupo control). Se extrajeron los datos necesarios y se utilizó un modelo de efectos aleatorios para calcular el efecto global y su intervalo de confianza (IC) del 95% a partir de la magnitud del efecto.

Resultados

Se identificaron 44 estudios que cumplían los criterios necesarios para el metanálisis. El nivel de mercurio en sangre (Hedges = 0,43; IC del 95 %: 0,12; 0,74; p = 0,007), glóbulos rojos (Hedges = 1,61; IC del 95 %: 0,83; 2,38; p < 0,001) y cerebro (0,61 ng/g; IC del 95 %: 0,02; 1,19; p = 0,043) fue significativamente mayor en pacientes con TEA que en sujetos sanos, mientras que el nivel de mercurio en el cabello (-0,14 mg/g; IC del 95 %: -0,28; -0,01; p = 0,039) fue significativamente menor en pacientes con TEA que en sujetos sanos. El nivel de mercurio en la orina no fue significativamente diferente entre pacientes con TEA y sujetos sanos (0,51 mg/g de creatinina, IC del 95 %: -0,14, 1,16, P = 0,121).

Conclusiones

Los resultados del metaanálisis actual revelaron que el mercurio es un factor causal importante en la etiología del TEA. Parece que los mecanismos de desintoxicación y excreción están alterados en pacientes con TEA, lo que conduce a la acumulación de mercurio en el organismo. Se deben realizar estudios adicionales sobre los niveles de mercurio en diferentes tejidos de pacientes con TEA.

6. La relación entre el nivel de cobre, plomo, mercurio y los trastornos autistas: un metaanálisis

Autores » Jafari Mohammadabadi H, Rahmatian A, Sayehmiri F, Rafiei M

Publicado el 21 de septiembre de 2020 Volumen 2020:11 Páginas 369–378

1Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas de Shiraz, Shiraz, Fars, Irán;

2Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas de Ilam, Ilam, Irán; 3Comité de Investigación Estudiantil, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas Shahid Beheshti, Teherán, Irán;

4Departamento de Bioestadística y Epidemiología, Universidad de Ciencias Médicas de Arak, Arak, Irán

Antecedentes y objetivos: Existe la posibilidad de una posible relación entre las concentraciones de cobre, plomo y mercurio y el autismo. La presente revisión se realizó para determinar la relación entre las concentraciones de estos elementos y el autismo mediante un metaanálisis.

Métodos: En este estudio, mediante búsquedas en las bases de datos Scopus, PubMed y Science Direct, se recopilaron 18 artículos publicados en diferentes países entre 1982 y 2019. Se investigó la heterogeneidad de los estudios mediante el índice I_2 . Los datos se analizaron con los programas informáticos R y STATA.

Resultados: En estos 18 estudios, se examinaron 1797 pacientes (981 casos y 816 controles) de 2 a 16 años de edad. Se evaluó la concentración de las muestras (sangre, cabello y uñas) para los grupos de casos y controles. No hubo una relación significativa entre la concentración de cobre y el autismo (SMD (IC del 95%): 0,02 (- 1,16,1,20); $I_2=97,7\%$; $P=0,972$); hubo una relación significativa entre la concentración de mercurio y el autismo (SMD (IC del 95%): 1,96 (0,56,3,35); $I_2=98,6\%$; $P=0,006$); también hubo una relación significativa entre la concentración de plomo y el autismo (SMD (IC del 95%): 2,81 (1,64,3,98); $I_2=97,8\%$; $P=0,000$).

Conclusión: **No obstante, existe una relación significativa entre la concentración de mercurio y el autismo. Por lo tanto, la concentración de mercurio puede considerarse una causa patogénica (causante de enfermedad) del autismo .**

7. El supuesto papel del mercurio ambiental en la patogénesis y fisiopatología de los trastornos del espectro autista y sus subtipos

Neurobiología molecular, primera edición en línea: 22 de julio de 2017

G. Morris, K. Puri, RE Frye, M. Maes

1. Tir Na Nog Llanelli Reino Unido

2. Departamento de Medicina, Hospital Hammersmith Imperial College de Londres, Londres, Reino Unido

3. División de Neurología del Niño y del Adolescente e Instituto de Aprendizaje Infantil, Departamento de Pediatría, Universidad de Texas, Austin, EE. UU.

4. Departamento de Psiquiatría, Universidad de Chulalongkorn, Bangkok, Tailandia

Abstracto

La exposición a formas orgánicas de mercurio tiene la capacidad teórica de generar diversas anomalías inmunitarias, junto con el estrés nitrooxidativo crónico observado en niños con trastorno del espectro autista (TEA). El artículo analiza los posibles mecanismos que explican los efectos neurotóxicos del mercurio y las posibles asociaciones entre la exposición al mercurio y los subtipos de TEA. **El mercurio ambiental es neurotóxico en dosis muy inferiores a los niveles de referencia actuales considerados seguros, con evidencia de neurotoxicidad en niños expuestos a fuentes ambientales como el consumo de pescado y las vacunas que contienen etilmercurio. Los posibles mecanismos neurotóxicos del mercurio incluyen efectos directos sobre los grupos sulfhidrilo, los pericitos y las células endoteliales cerebrales, la acumulación en los astrocitos, la activación microglial, la inducción de estrés oxidativo crónico, la activación de las vías inmunoinflamatorias y el deterioro de la función mitocondrial. Los factores (epigenéticos) que pueden aumentar la susceptibilidad a los efectos tóxicos del mercurio en el TEA incluyen los siguientes: una mayor propensión de los varones a los efectos neurotóxicos a largo plazo de la exposición posnatal y polimorfismos genéticos en las glutatión transferasas y otros genes relacionados con el glutatión, así como en las selenoproteínas. Además, las respuestas inmunitarias e inflamatorias a las inmunizaciones con adyuvantes que contienen mercurio están fuertemente influenciadas por polimorfismos en la región del antígeno leucocitario humano (HLA) y por genes que codifican proteínas efectoras como las citocinas y los receptores de reconocimiento de patrones. Algunos estudios epidemiológicos que investigan una posible relación entre la alta exposición ambiental al metilmercurio y el deterioro del neurodesarrollo han reportado un efecto positivo dependiente de la dosis.** Estudios retrospectivos, por otro lado, no reportaron ninguna relación entre una gama de vacunas que contienen etilmercurio y la neuropatología crónica o el TEA. Sobre la base de estos resultados, argumentaríamos que se requiere más investigación clínicamente relevante para examinar si el mercurio ambiental está asociado con el TEA o sus subtipos. Se discuten recomendaciones específicas para futuras investigaciones.

8. Una serie de casos de niños con aparentes encefalopatías tóxicas por mercurio que se manifiestan con síntomas clínicos de trastornos autistas regresivos.

J Toxicol Environ Health A. 15 de mayo de 2007;70(10):837-51. doi:

10.1080/15287390701212141.

David A. Geier 1, Mark R. Geier

PMID: 17454560 DOI: 10.1080/15287390701212141

Abstracto

Los trastornos del espectro autista (TEA) se caracterizan por deficiencias en las relaciones sociales y la comunicación, conductas repetitivas y patrones estereotipados de movimiento anormal. Es evidente que, si bien los factores genéticos son importantes para la patogénesis de los TEA, la exposición al mercurio puede inducir disfunciones inmunitarias, sensoriales, neurológicas, motoras y conductuales similares a los rasgos que definen o se asocian con los TEA. La Junta de Revisión Institucional del Instituto de Enfermedades Crónicas (Oficina para la Protección de la Investigación Humana, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU., número de IRB IRB00005375) aprobó el presente estudio. Se analiza una serie de casos de nueve pacientes que se presentaron en los Centros Genéticos de América para una evaluación genética/de desarrollo. Ocho de los nueve pacientes (a un paciente se le encontró un TEA debido al síndrome de Rett) (a) tenían TEA regresivos; (b) tenían niveles elevados de andrógenos; (c) excretaban cantidades significativas de mercurio después del desafío de quelación; (d) tenían evidencia bioquímica de una función disminuida en sus vías de glutatión; (e) no tenían exposición significativa conocida a mercurio, excepto por vacunas que contenían timerosal/preparaciones de inmunoglobulina Rho(D); y (f) se descartaron causas alternativas para sus TEA regresivos. **Hubo una relación dosis-respuesta significativa entre la gravedad de los TEA regresivos observados y la dosis total de mercurio que los niños recibieron de las vacunas que contenían timerosal/preparaciones de inmunoglobulina Rho(D). Con base en los diagnósticos diferenciales, 8 de los 9 pacientes examinados estuvieron expuestos a mercurio significativo de preparaciones biológicas/vacunas que contenían timerosal durante sus períodos de desarrollo fetal/infantil, y posteriormente, entre los 12 y los 24 meses de edad, estos niños previamente con desarrollo normal sufrieron encefalopatías tóxicas por mercurio que se manifestaron con síntomas clínicos consistentes con TEA regresivos. La evidencia de intoxicación por mercurio debe considerarse en el diagnóstico diferencial como contribuyente a algunos TEA regresivos.**

9. Asociación del autismo con metales tóxicos: una revisión sistemática de estudios de casos y controles

Pharmacol Biochem Behav. Enero de 2022;212:173313.

doi: 10.1016/j.pbb.2021.173313. Publicación electrónica 9 de diciembre de 2021.

Cecilia N Amadi 1, Chinna N Orish 2, Chiara Frazzoli 3, Orish E Orisakwe 4

1. Departamento de Farmacología y Toxicología Experimental, Facultad de

Farmacia, Universidad de Port Harcourt, PMB, 5323 Port Harcourt, Choba, Nigeria.

Departamento de Anatomía, Facultad de Ciencias Médicas Básicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Port Harcourt, PMB, 5323 Port Harcourt, Choba, Nigeria.

Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Dismetabólicas y del Envejecimiento, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia.

Departamento de Farmacología Experimental y Toxicología, Facultad de

Farmacia, Universidad de Port Harcourt, PMB, 5323 Port Harcourt, Choba, Nigeria; Centro Africano de Excelencia para la Salud Pública y la Investigación Toxicológica (ACEPUTOR), Universidad de Port Harcourt, PMB, 5323 Port Harcourt, Choba, Nigeria.

Abstracto

Los factores ambientales se han asociado con la etiología del trastorno del espectro autista TEA en los últimos tiempos. La participación de metales tóxicos en la generación de especies reactivas de oxígeno y sus efectos epigenéticos se han implicado en el TEA. Esta revisión sistemática examina la asociación de metales tóxicos con el autismo en niños. Se realizó una búsqueda sistemática de literatura en bases de datos científicas como PubMed, Google Scholar y Scopus. Se identificaron estudios de casos y controles que evaluaron los niveles de metales tóxicos en diferentes tejidos de niños con TEA y los compararon con niños sanos (grupo control). Se utilizó la Escala de Newcastle-Ottawa para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Seis estudios de casos y controles con 425 sujetos de estudio cumplieron con nuestros criterios de inclusión. Un total de cuatro estudios indicaron niveles más altos de As, Pb, Hg, Cd, Al, Sn, Sb, Ba, Tl, W y Zr en sangre completa, glóbulos rojos y muestras de cabello de niños con autismo en comparación con el control, lo que sugiere una mayor exposición a metales tóxicos (inmediata y a largo plazo). Tres estudios identificaron concentraciones significativamente más altas de Cd, Pb y Hg en muestras de orina y cabello de niños autistas en comparación con el grupo control, lo que sugiere una menor excreción y una posible alta carga corporal de estos metales. Los hallazgos de

esta revisión demuestran que los altos niveles de metales tóxicos se asocian con el TEA; por lo tanto, es necesario brindar cuidados intensivos para reducir la carga corporal de estos metales en niños con TEA como estrategia terapéutica principal.

10. Análisis de oligoelementos en sangre total y orina en niños con trastornos del espectro autista y conductas autistas

Biol Trace Elem Res. Febrero de 2023;201(2):627-635. doi: 10.1007/s12011-022-03197-4. Publicación electrónica, 19 de marzo de 2022.

Gang Zhao 1 2, Si-Jin Liu 3, Xin-Yu Gan 4 5, Jun-Ru Li 3, Xiao-Xue Wu

3, Si-Yan Liu 3, Yi-Si Jin 6, Ke-Rang Zhang 7, Hong-Mei Wu 8

1. Departamento de Psiquiatría, Primer Hospital de la Universidad Médica de Shanxi, Taiyuan, 030001, China.

1. Departamento de Atención de Salud Infantil, Hospital de Maternidad y Atención de Salud Infantil del Distrito de Nanshan, 1 Wanxia Road, Distrito de Nanshan, Shenzhen, 518067, China.

1. Departamento de Enfermería, Universidad Médica de Harbin en Daqing, Daqing, 163319, China.

1. Departamento de Rehabilitación del Hospital General de la Sede de Recuperación de Tierras de la Provincia de Heilongjiang, Harbin, 150081, China.

1. Universidad Médica de Harbin en Daqing, Daqing, 163319, Heilongjiang, China. 6 Departamento de Rehabilitación, Quinto Hospital Afiliado de la Universidad Médica de Harbin, Daqing, 163000, China.

1. Departamento de Psiquiatría, Primer Hospital de la Universidad Médica de Shanxi, Taiyuan, 030001, China. krangzhang_sxmu@vip.163.com.

1. Departamento de Enfermería, Universidad Médica de Harbin en Daqing, Daqing, 163319, China.

Abstracto

La relación entre los oligoelementos y el desarrollo neurológico es un tema de investigación emergente. Realizamos un estudio de casos y controles para explorar (1) las diferencias en la concentración de 13 oligoelementos: cromo (Cr), manganeso (Mn), cobalto (Co), zinc (Zn), arsénico (As), selenio (Se), molibdeno (Mo), cadmio (Cd), estaño (Sn), estibio (Sb), mercurio (Hg), titanio (Ti) y plomo (Pb) en sangre total y orina entre niños con trastorno del espectro autista (TEA) y sus compañeros con un desarrollo típico, y (2) la asociación entre...

13 elementos traza y conductas centrales del TEA. Treinta sujetos con TEA (casos) y

Se reclutaron 30 sujetos sanos de la ciudad de Baise, Región Autónoma Zhuang de Guangxi, China, emparejados por edad y sexo. El análisis de elementos se realizó mediante espectrometría de emisión óptica de plasma acoplado inductivamente. Las conductas autistas se evaluaron mediante la Lista de Verificación de la Conducta Autista (ABC), la Escala de Calificación del Autismo Infantil (CARS) y la Escala Neuropsicológica y de Conducta Infantil (CNBS).

Las concentraciones en sangre completa de Mo ($p = 0,004$), Cd ($0,007$), Sn ($p = 0,003$) y Pb ($p = 0,037$) fueron significativamente mayores en los casos de TEA que en los controles. Además, las concentraciones de Se ($0,393$), Hg ($0,408$) y Mn ($- 0,373$) se correlacionaron significativamente entre los niveles en sangre completa y orina en sujetos con TEA. Hubo correlaciones significativas entre los niveles de Sb ($0,406$), Tl ($0,365$), Mo ($- 0,4237$), Mn ($- 0,389$), Zn ($0,476$) y Se ($0,375$) en sangre completa y los comportamientos centrales del TEA. Aunque el mecanismo del desequilibrio de oligoelementos en el TEA no está claro, estos datos demuestran que los comportamientos centrales del TEA pueden verse afectados por ciertos oligoelementos. Se recomiendan estudios adicionales para explorar el mecanismo del desequilibrio de elementos y proporcionar las medidas de tratamiento clínico correspondientes.

11. Mercurio, arsénico, cadmio y plomo en sangre en niños con espectro autista

Biol Trace Elem Res. 8 de mayo de 2017. doi: 10.1007/s12011-017-1002-6.

Li H, Li H, Li Y, Liu Y, Zhao Z

Hospital Infantil de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zhejiang, Hangzhou, República Popular China.

Laboratorio de Neuroinflamación, Centro de Investigación Médica Aplicada de St. Vincent y Universidad de Nueva Gales del Sur, Sídney, Nueva Gales del Sur, Australia.

Hospital Infantil de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zhejiang, Hangzhou, República Popular China. zhaozy@zju.edu.cn.

Departamento de Atención Pediátrica, Hospital Infantil de la Universidad de Zhejiang

Facultad de Medicina, 57 Zhuganxiang Road, Hangzhou, República Popular China

Abstracto

Los factores ambientales se han implicado en la etiología del trastorno del espectro autista (TEA); sin embargo, el papel de los metales pesados no se ha definido por completo. Este estudio investigó si los niveles sanguíneos de mercurio, arsénico, cadmio y plomo de los niños con TEA difieren significativamente de los de los controles emparejados por edad y sexo. Se reclutaron ciento ochenta niños no emparentados con TEA y 184 controles sanos. **Los datos mostraron que los niños con TEA tenían niveles significativamente más altos ($p < 0,001$) de mercurio y arsénico** y un nivel más bajo de cadmio. Los niveles de plomo no difirieron significativamente entre los grupos. **Los resultados de este estudio son consistentes con numerosos estudios previos, lo que respalda un papel importante de la exposición a metales pesados, particularmente mercurio, en la etiología del TEA.** Es deseable continuar la investigación futura sobre la relación entre el TEA y la exposición a metales pesados.

12. El papel de los oligoelementos tóxicos ambientales en el autismo: una perspectiva de la biogeoquímica médica

Ecotoxicol Medio Ambiente Saf. 2023 febrero;251:114561. doi:

10.1016/j.ecoenv.2023.114561. Publicación electrónica del 23 de enero de 2023.

Salih Muhammad Awadh 1, Zaher Mundher Yaseen 2, Mohammad Saleh AlSuwaiyan 3

1. Departamento de Geología, Facultad de Ciencias, Universidad de Bagdad, Bagdad, Irak. Dirección electrónica: salih.awadh@sc.uobaghdad.edu.iq.
2. Departamento de Ingeniería Civil y Ambiental, Universidad Rey Fahd de Petróleo y Minerales, Dhahran 31261, Arabia Saudita; Centro de Investigación Interdisciplinaria sobre Membranas y Seguridad Hídrica, Universidad Rey Fahd de Petróleo y Minerales, Dhahran 31261, Arabia Saudita. Dirección electrónica: z.yaseen@kfupm.edu.sa.
3. Departamento de Ingeniería Civil y Ambiental, Universidad Rey Fahd de Petróleo y Minerales, Dhahran 31261, Arabia Saudita; Investigación interdisciplinaria

Centro de Construcción y Materiales de Construcción, Universidad Rey Fahd de

Petróleo y Minerales, Dhahran 31261, Arabia Saudita. Dirección electrónica:

msaleh@kfupm.edu.sa.

Abstracto

Dado que los factores genéticos por sí solos no pueden explicar la mayoría de los casos de autismo, vale la pena investigar los factores ambientales, ya que desempeñan un papel esencial en el desarrollo de algunos casos de autismo. Esta investigación es un artículo de revisión que tiene como objetivo aclarar el papel de los macroelementos (EM), oligoelementos (ET) y ultraoligoelementos (ULT) en la salud humana si son

mayores o menores que el rango normal. Se han revisado el aluminio (Al), el cadmio (Cd), el plomo (Pb), el cromo (Cr), el zinc (Zn), el cobre (Cu), el níquel (Ni), el arsénico (As), el mercurio (Hg), el manganeso (Mn) y el hierro (Fe). La exposición a tóxicos tiene un efecto químico que, en última instancia, puede conducir al trastorno del espectro autista (TEA). **El Cr, el As y el Al se encuentran en altas concentraciones en la sangre de un niño autista en comparación con los valores de referencia normales para niños. Los metales tóxicos, en particular el aluminio, son los principales responsables de las dificultades en la socialización y las discapacidades en las habilidades del lenguaje. El zinc y el cobre son elementos importantes en la regulación de la expresión génica de las metalotioneínas (MT), y la deficiencia de zinc puede ser un factor de riesgo para la patogénesis del TEA. Las personas con autismo frecuentemente presentan deficiencia de zinc combinada con exceso de cobre; como parte del protocolo de tratamiento, es fundamental monitorear los niveles de zinc y cobre en personas con autismo, particularmente en aquellas con deficiencia de zinc. La deficiencia de zinc está relacionada con convulsiones epilépticas, que son comunes en pacientes con autismo. Un nivel sérico elevado de manganeso y cobre es característico de las personas con TEA. Los niños con autismo presentan niveles significativamente menores de plomo y cadmio en la orina, mientras que presentan niveles significativamente más altos de Cr en la orina. Se encontró un nivel más alto de As y Hg en la sangre del individuo con TEA.**

13. Concentración de metales pesados y oligoelementos esenciales en el cabello de niños con

Trastorno del espectro autista

T Tabatadze 1, L Zhorzholiani 1, M Kherkheulidze 1, E Kandelaki 1, T Ivanashvili 1

Noticias médicas de Georgia. Noviembre de 2015;(248):77-82.

1 Hospital Infantil Central M. Iashvili, Centro de Desarrollo Infantil; Iv. Javakhishvili Universidad Estatal de Tbilisi, Georgia.

Abstracto

Nuestro estudio tiene como objetivo la evaluación del nivel de oligoelementos esenciales y metales pesados en las muestras de cabello de niños con trastorno del espectro autista (TEA) y la identificación de cambios asociados con los trastornos del espectro autista. El estudio de casos y controles se realizó en el Centro de Desarrollo Infantil del Hospital Central Infantil de Iashvili (LD). Estudiamos a 60 niños de 4 a 5 años de edad. Las concentraciones de 28 elementos entre (Ca, Zn, K, Fe, Cu, Se, Mn, Cr, S, Br, Cl, Co, Ag, V, Ni, Rb, Mo, Sr, Ti, Ba, Pb, As, Hg, Cd, Sb, Zr, Sn, Bi) los oligoelementos y metales tóxicos) se determinaron en muestras de cabello del cuero cabelludo de niños

(n = 30) con trastorno del espectro autista (TEA) y del grupo control de niños sanos (n = 30) con sexo y edad coincidentes. El estado microelemental se detectó en el cabello, con el método del espectrómetro de fluorescencia roentgen (Método MBI 081/12-4502-000, Aparato ALVAX- CIP, EE. UU. - UCRANIA). Para lograr la similitud de los grupos de estudio y control, se evaluaron los antecedentes pre y postnatales, así como familiares y sociales, y se seleccionaron grupos similares. Se excluyeron del estudio los niños con problemas genéticos, los niños desnutridos y los niños de familias con problemas sociales. El diagnóstico de TEA fue realizado por un pediatra y un psicólogo (utilizando M-CHAT y ADOS) de acuerdo con los criterios del DSM IV (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría). El estudio se analizó estadísticamente utilizando el programa informático SPSS 19. Se revelaron deficiencias de microelementos traza esenciales en ambos grupos, pero hubo una diferencia significativa entre los grupos de control y estudiados. **El elemento más deficiente fue el zinc (92% en el objetivo y 20% en el control), luego el manganeso (55% y 8%) y el selenio (38% y 4%). En el caso del estudio de cobre, se reveló un exceso de concentración de este elemento solo en el grupo objetivo en el 50% de los casos. Las contaminaciones con metales pesados se detectaron en el caso del plomo (78% y 16%), el mercurio (43% y 10%) y el cadmio (38% y 8%). Los resultados estadísticos del estudio indicaron que las concentraciones deficientes de oligoelementos como el zinc, el manganeso, el molibdeno y el selenio en el cabello se relacionaron significativamente con el TEA (la V de Kramer fue de 0,740; 0,537; 0,333; 0,417 respectivamente). En el caso del cobre, obtuvimos niveles excesivos de este elemento y estos datos estaban altamente relacionados con el trastorno del espectro autista. Obtuvimos altas asociaciones y valores significativos entre las concentraciones de plomo, mercurio y cadmio y el TEA. Los resultados del estudio indican que existen diferencias significativas en las concentraciones de oligoelementos esenciales en el cabello de niños con TEA en comparación con niños sanos. El resultado obtenido también mostró una alta contaminación por metales pesados como plomo, mercurio y cadmio en niños con TEA en comparación con niños sanos. Por lo tanto, nuestro estudio demostró una alteración en los niveles de metales pesados tóxicos y oligoelementos esenciales en niños con TEA en comparación con niños sanos. Esto sugiere un posible papel fisiopatológico de los metales pesados y oligoelementos en la génesis de los síntomas de los TEA.**

14. Los niveles de mercurio en sangre y neuropéptidos relacionados con la inflamación en el suero están correlacionados en niños con trastorno del espectro autista.

Gehan Ahmed Mostafa 1 2, Geir Bjørklund 3, Mauricio A Urbina 4 5, Laila Yousef Al-Ayadhi 6

1. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Ain Shams, El Cairo, Egipto. gehan.mostafa2000@yahoo.com.

1. Centro de Investigación y Tratamiento del Autismo, Cátedra de Investigación del Autismo AL-Amodi, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Rey Saud, Riad, Arabia Saudita.
gehan.mostafa2000@yahoo.com.

1. Consejo de Medicina Nutricional y Ambiental, Toften 24, 8610, Mo i Rana, Noruega.

1. Departamento de Biociencias, Facultad de Ciencias de la Vida y del Medio Ambiente, Universidad de Exeter, Exeter, Reino Unido.

1. Departamento de Zoología, Facultad de Ciencias Naturales y

Oceanográficas, Universidad de Concepción, Casilla 160-C, Concepción, Chile.

Centro de Investigación y Tratamiento del Autismo, Cátedra de Investigación sobre Autismo AL-Amodi, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Rey Saud, Riad, Arabia Saudita.

Abstracto

Las taquiquininas (sustancia P, neuroquinina A y neuroquinina B) son neuropéptidos proinflamatorios que pueden desempeñar un papel importante en algunas enfermedades neuroinflamatorias autoinmunes, incluido el trastorno del espectro autista (TEA). Mercurio.

(Hg) es un neurotóxico y potencialmente uno de los principales desencadenantes ambientales de

TEA, ya que induce neuroinflamación con una liberación posterior de neuropéptidos. Este es el primer estudio que explora la posible relación causal entre los niveles séricos de neuroquinina A y mercurio en sangre (BHg) en niños con TEA. Se midieron los niveles séricos de neuroquinina A y BHg en 84 niños con TEA, de entre 3 y 10 años, y 84 niños sanos emparejados. **Hubo una relación lineal positiva entre la Escala de Calificación del Autismo Infantil (CARS) y tanto la neuroquinina A como la BHg séricas. Los niños con TEA tuvieron niveles significativamente más altos de neuroquinina A sérica que los controles sanos ($P < 0,001$). Se encontraron niveles aumentados de neuroquinina A sérica y BHg respectivamente en el 54,8 % y el 42,9 % de los dos grupos. Hubo una relación lineal significativa y positiva entre los niveles séricos de neuroquinina A y BHg**

en niños con TEA moderado y grave, pero no en los niños control sanos. Se encontró que el 78,3 % de los pacientes con TEA con niveles séricos elevados de neuroquinina A tenían niveles elevados de BHg (P < 0,001).

La neuroinflamación, con niveles elevados de neuroquinina A, se observa en algunos niños con TEA y puede estar causada por niveles elevados de BHg. Se recomienda realizar más investigaciones para determinar el papel patogénico del aumento de los niveles séricos de neuroquinina A y BHg en el TEA. También debe estudiarse el papel terapéutico de los antagonistas de los receptores de taquiquinina, una posible nueva clase de antiinflamatorios, y de los quelantes de Hg en el TEA.

15. Papel protector del ácido alfa lipoico en los deterioros de las conductas sociales y estereotipadas inducidos por la administración postnatal temprana de timerosal en ratas macho.

Neurotoxicol Teratol. 23 de febrero de 2018. pii: S0892-0362(17)30086-7. doi:

10.1016/j.ntt.2018.02.002.

Namvarpour Z, Nasehi M, Amini A, Zarrindast MR.

Instituto de Estudios de Ciencias Cognitivas (ICSS), Teherán, Irán.

Instituto de Estudios de Ciencias Cognitivas (ICSS), Teherán, Irán; Centro de Investigación Cognitiva y Neurociencia (CNRC), Rama de Ciencias Médicas de Teherán, Universidad Islámica Azad, Teherán, Irán.

Departamento de Biología y Anatomía, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas Shahid Beheshti, Teherán, Irán.

Instituto de Estudios de Ciencias Cognitivas (ICSS), Teherán, Irán; Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas de Teherán, Teherán, Irán.

Abstracto

Objetivo: El timerosal, un conservante que contiene mercurio, se ha utilizado ampliamente en diversos productos biológicos y farmacéuticos, incluyendo numerosas vacunas, y se ha estudiado como posible factor etiológico de algunas discapacidades del desarrollo neurológico. En este estudio, se examinaron los efectos protectores del ácido alfa lipoico (ALA), un compuesto organosulfurado derivado del ácido octanoico, sobre las anomalías conductuales inducidas por timerosal en ratas.

MÉTODOS:

108 ratas Wistar macho se dividieron en tres cohortes y se trataron de la siguiente manera: 1) timerosal a diferentes dosis (30, 300 o 3000 µg Hg/kg) en cuatro inyecciones intramusculares los días 7, 9, 11 y 15 posnatales. 2) ALA (a dosis de 5, 10 y 20 mg/kg), siguiendo el mismo orden; 3) dosis única de timerosal (3000 µg Hg/kg) más ALA a diferentes dosis (5, 10 o 20 mg/kg), mediante el método descrito previamente. También se incluyó un grupo control tratado con solución salina y un grupo control con vehículo de ALA (NaOH al 0,1%). A las 5 y 8 semanas de vida, las ratas se evaluaron con pruebas de comportamiento para evaluar la actividad locomotora, las interacciones sociales y los comportamientos estereotipados, respectivamente.

RESULTADOS:

Los datos mostraron que el timerosal en todas las dosis (30, 300 y 3000 µg Hg/kg) afectó significativamente la actividad locomotora. El timerosal en dosis de 300 y 3000, pero no en la de 30 µg Hg/kg, afectó las conductas sociales y estereotipadas. Por el contrario, el ALA (en dosis de 5, 10 y 20 mg/kg) no alteró las conductas por sí solo, en dosis de

Con 20 mg/kg, se redujeron los déficits de interacción social inducidos por la dosis más alta de timerosal (3000 µg Hg/kg). Además, el ALA, en todas las dosis, previno los efectos adversos del timerosal sobre las conductas estereotipadas.

CONCLUSIONES:

Los resultados de este estudio preclínico, en consonancia con estudios previos en ratones y ratas, revelan que **la exposición neonatal dependiente de la dosis a timerosal, que imita el calendario de vacunación infantil, puede inducir interacciones sociales anormales y comportamientos estereotipados similares a los observados en trastornos del neurodesarrollo como el autismo**. Además, por primera vez, se reveló que estas anomalías pueden ser aliviadas por el ALA. Esto indica que el ALA puede proteger contra comportamientos anormales inducidos por el mercurio.

16. Niveles de metales y elementos esenciales en el cabello y su asociación con la gravedad del autismo.

J Trace Elem Med Biol. Enero de 2020;57:126409. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.126409. Publicación electrónica, 25 de septiembre de 2019.

Maria Fiore 1, Rita Barone 2, Chiara Copat 3, Alfina Grasso 3, Antonio Cristaldi 3, Renata Rizzo 2, Margherita Ferrante 3

1. Laboratorio de Higiene Ambiental y Alimentaria (LIAA), Departamento «GF

Ingrassia», Universidad de Catania, Catania, Italia. Dirección electrónica: mfiore@unict.it.

- Unidad de Neurología y Psiquiatría Infantil, Departamento de Medicina Clínica y Experimental, Universidad de Catania, Catania, Italia.
- Laboratorio de Higiene Ambiental y Alimentaria (LIAA), Departamento «GF Ingrassia», Universidad de Catania, Catania, Italia.

Abstracto

Antecedentes: El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es un trastorno complejo con etiología heterogénea y una amplia gravedad clínica, lo que justifica la necesidad de reconocer las características biológicas y clínicas en subgrupos de pacientes. El presente estudio tuvo como objetivo comprender las posibles asociaciones entre los niveles de metales y elementos esenciales en el cabello y algunas características específicas del TEA, medidas mediante la Escala de Observación Diagnóstica del Autismo (ADOS), que representa el instrumento de referencia para confirmar objetivamente el diagnóstico de TEA.

Métodos: Se realizó un estudio transversal en la provincia de Catania.

(Sicilia, sur de Italia). Se estudiaron cuarenta y ocho sujetos con TEA (70,8 % varones), de entre 2 y 17 años. Se cuantificaron metales (Li, Be, Al, Ni, As, Mo, Cd, Hg, U, Pb) y oligoelementos esenciales (Cr, Co, Mn, Zn, Cu, Se) en el cabello mediante espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente. Se caracterizó a los participantes midiendo la gravedad de los síntomas de autismo y sus niveles cognitivos.

Resultados: Se encontró una correlación positiva y significativa entre la carga de metales en el cabello (plomo, aluminio, arsénico y cadmio) y la gravedad de los síntomas del TEA (déficit de comunicación social y conductas repetitivas y restrictivas). El nivel de zinc en el cabello se relacionó inversamente con la edad, mientras que se observó una asociación negativa y significativa entre el nivel de zinc en el cabello y la gravedad de los síntomas autistas (defectos en el juego funcional y la creatividad, y aumento de las conductas estereotipadas). Los niveles de plomo, molibdeno y manganeso en el cabello se correlacionaron inversamente con el nivel cognitivo (cociente intelectual completo) en personas con TEA.

Conclusiones: El presente estudio sugiere la importancia de combinar el análisis metalómico con las características pertinentes de la enfermedad en el TEA para identificar posibles factores de riesgo ambiental a nivel individual, posiblemente en el período de desarrollo temprano.

17. Toxicidad selectiva de género del timerosal .

Exp Toxicol Pathol. Marzo de 2009;61(2):133-6. doi: 10.1016/j.etp.2008.07.002.
Publicación electrónica 3 de septiembre de 2008.

Departamentos de Medicina, Medicina de Laboratorio y Patobiología, Universidad de Toronto, Ontario, Canadá. don.branch@utoronto.ca

Abstracto

Un informe reciente muestra una correlación entre el uso histórico de timerosal en inmunizaciones terapéuticas y el desarrollo posterior de autismo; sin embargo, esta asociación sigue siendo controvertida. El autismo se presenta aproximadamente cuatro veces más frecuentemente en hombres que en mujeres; por lo tanto, los estudios de toxicidad por timerosal deben considerar los efectos selectivos de género. El presente estudio se realizó originalmente para determinar la dosis máxima tolerada (DMT) de timerosal en ratones CD1 machos y hembras. Sin embargo, durante los estudios limitados de DMT, se hizo evidente que el timerosal tiene una DMT diferencial que depende de si el ratón es macho o hembra. **A dosis de 38,4-76,8 mg/kg utilizando DMSO al 10 % como diluyente, siete de siete ratones machos, en comparación con ninguna de siete ratones hembras, sucumbieron al timerosal.** Aunque los niveles de timerosal utilizados fueron muy altos, dado que originalmente solo intentábamos determinar la DMT, fue completamente inesperado observar una diferencia en la DMT entre ratones machos y hembras. Por lo tanto, nuestros estudios, aunque no abordan directamente la controversia que rodea al timerosal y el autismo, y aún son preliminares debido al pequeño número de ratones examinados, proporcionan, sin embargo, el primer informe de toxicidad selectiva por género del timerosal e indican que cualquier estudio futuro de toxicidad por timerosal debe tener en cuenta las diferencias específicas de género.

18. Toxicocinética del mercurio: dependencia de la cepa y el género .

Toxicol Appl Pharmacol. 15 de marzo de 2010;243(3):283-91. doi:

10.1016/j.taap.2009.08.026. Publicación electrónica del 2 de septiembre de 2009.

Ekstrand J1, Nielsen JB, Havarinasab S, Zalups RK, Söderkvist P, Hultman P. Patología Molecular e Inmunológica, Departamento de Medicina Clínica y Experimental, Universidad de Linköping, Suecia.

Abstracto

La exposición al mercurio (Hg) de los empastes de amalgama dental y el timerosal en las vacunas no es un riesgo importante para la salud, pero no se pueden descartar efectos adversos para la salud en una parte pequeña y más susceptible de la población expuesta. Las diferencias individuales en la toxicocinética pueden explicar la susceptibilidad al mercurio. A los ratones consanguíneos H-2-congénicos A.SW y B10.S y sus híbridos F1 y F2 se les administró HgCl₂ con 2,0 mg Hg/L de agua potable y trazas

de (203)Hg. La retención corporal total (WBR) se controló hasta el estado estacionario después de 5 semanas, cuando se evaluó el contenido de Hg en los órganos. A pesar de una ingesta similar de Hg, **los machos A.SW alcanzaron un 20-30% significativamente mayor WBR y una retención/concentración renal total de Hg de 2 a 5 veces mayor que las hembras A.SW y los ratones B10.S. También se observó una acumulación renal selectiva de Hg, pero de menor magnitud, en los machos B10.S en comparación con las hembras.** Por lo tanto, las diferencias en WBR y la acumulación de Hg en los órganos están reguladas por genes no H-2 y el género. Los ganglios linfáticos carecían del perfil de acumulación de Hg dependiente de la cepa y el género del riñón, el hígado y el bazo. Después de 15 días sin Hg, los ratones A.SW mostraron una concentración de Hg en WBR y hígado 4 veces mayor, pero una concentración de Hg renal 11 veces mayor, lo que demuestra el papel clave de los riñones en la explicación de la eliminación más lenta de Hg en ratones A.SW. El rasgo que causa una mayor acumulación de mercurio no se heredó de forma dominante en los híbridos F1. Los ratones F2 mostraron una gran variación interindividual en la acumulación de Hg, lo que demuestra que múltiples factores genéticos influyen en la toxicocinética del Hg en el ratón. Por lo tanto, la población humana genéticamente heterogénea puede mostrar una gran variación en la toxicocinética del mercurio.

19. Una revisión de las diferencias en los endofenotipos del desarrollo, psiquiátricos y médicos entre hombres y mujeres con trastorno del espectro autista J Dev Phys Disabil. 2015 Feb; 27(1): 119–139.

Eric Rubenstein, Departamento de Epidemiología, Escuela de Salud Pública Bloomberg de la Universidad Johns Hopkins, Lisa D. Wiggins y Li-Ching Lee

Abstracto

El trastorno del espectro autista (TEA) es cuatro veces más frecuente en hombres que en mujeres . Una mayor comprensión de las diferencias sexuales en los endofenotipos del TEA podría aportar información sobre las posibles etiologías, así como sobre la evaluación y el tratamiento del trastorno. En consecuencia, el propósito de esta revisión es describir la literatura actual sobre las diferencias sexuales en los endofenotipos del TEA relacionados con el desarrollo, la psiquiatría y la medicina, con el fin de ilustrar el conocimiento actual y las áreas que necesitan más investigación. Nuestra revisión encontró que las conductas repetitivas y los intereses restringidos son más comunes en hombres con TEA que en mujeres. La discapacidad intelectual es más común en mujeres con TEA que en hombres. La atención al detalle puede ser más común en hombres con TEA que en mujeres, y la epilepsia puede ser más común en mujeres con TEA que en hombres, aunque la investigación limitada en estas áreas impide extraer conclusiones definitivas. No parece haber una diferencia sexual en otros síntomas del

desarrollo, la psiquiatría y la medicina asociados con el TEA, o la investigación fue contradictoria o demasiado escasa para establecer una diferencia sexual. Nuestra revisión es única, ya que ofrece un análisis detallado de las diferencias sexuales en tres endofenotipos principales del TEA. Se necesita más investigación para comprender mejor por qué existen diferencias sexuales en ciertos rasgos del TEA y para evaluar si las diferencias fenotípicas sexuales se relacionan con diferentes vías de desarrollo, evaluación y tratamiento del trastorno.

20. Toxicidad del mercurio: susceptibilidad genética y efectos sinérgicos

Veritas médicas 2 (2005) 535–542

Boyd E. Haley, PhD. Profesor y director del Departamento de Química de la Universidad de Kentucky

Abstracto

La toxicidad y la intoxicación por mercurio son realidades que todo estadounidense debe afrontar. Tanto la Agencia de Protección Ambiental como la Academia Nacional de Ciencias afirman que entre el 8 % y el 10 % de las mujeres estadounidenses presentan niveles de mercurio que podrían provocar trastornos neurológicos en cualquier hijo que den a luz. Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, uno de cada seis niños en EE. UU. padece un trastorno del desarrollo neurológico. Sin embargo, la odontología y la medicina siguen exponiendo a todos los pacientes al mercurio. Este artículo analiza las fuentes obvias de exposición al mercurio que pueden prevenirse fácilmente. También señala que es necesario evaluar la susceptibilidad genética y la exposición a otros materiales que potencian sinérgicamente la toxicidad del mercurio y el etilmercurio, ya que su existencia impide determinar un nivel seguro de exposición al mercurio para todos. Las fuentes de mercurio que consideramos provienen de la odontología y de medicamentos, principalmente vacunas, que, en el mundo actual, no solo son fuentes innecesarias, sino que también se reconocen cada vez más como significativamente perjudiciales para la salud de muchas personas.

Extracto

4. Efectos hormonales: testosterona y estrógeno

La testosterona y los compuestos similares al estrógeno arrojan resultados muy diferentes. Utilizando hormonas femeninas, descubrimos que no eran tóxicas para las neuronas por sí solas y que protegían de forma consistente contra la toxicidad del timerosal. De hecho, en niveles altos, podían proporcionar una protección total durante 24 horas contra la muerte neuronal en este sistema de prueba (datos no representados gráficamente). **Sin embargo, la testosterona, que parecía protectora a niveles muy**

bajos (de 0,01 a 0,1 micromolar), aumentó drásticamente la muerte neuronal a niveles más altos (de 0,5 a 1,0 micromolar). De hecho, niveles de testosterona de 1,0 micromolar que por sí solos no aumentaron significativamente la muerte neuronal (óvalo aplanado rojo), en 3 horas, al añadirse con 50 nanomolar de timerosal (círculos sólidos), causaron el 100 % de muerte neuronal. Cincuenta nanomolar de timerosal en este punto temporal no causaron significativamente ninguna muerte celular.

Estos resultados de testosterona, si bien no son concluyentes debido al tipo de prueba de cultivo de neuronas in vitro, demostraron claramente que las hormonas masculinas versus femeninas pueden desempeñar un papel importante en el riesgo de autismo y pueden explicar la alta proporción de niños a niñas en el autismo (4 a 1) y los trastornos relacionados con el autismo .

21. Autismo: una forma de toxicidad por plomo y mercurio

Environ Toxicol Pharmacol. Noviembre de 2014;38(3):1016-24. doi:

10.1016/j.etap.2014.10.005. Publicación electrónica 6 de noviembre de 2014.

Yassa HA

Abstracto

OBJETIVO: El autismo es una discapacidad del desarrollo que se caracteriza por graves deficiencias en la interacción social y la comunicación. Su causa definitiva aún se desconoce. El objetivo de este estudio es determinar la relación entre la exposición al plomo y/o al mercurio (metales pesados) y los síntomas autistas. El tratamiento de los metales pesados con agentes quelantes puede mejorar los síntomas autistas.

MÉTODO: Se obtuvieron muestras de sangre y cabello de 45 niños del Alto Egipto con autismo, de entre 2 y 10 años de edad, y 45 niños del mismo rango de edad sirvieron como controles, tras obtener un consentimiento informado y completar un cuestionario para evaluar los factores de riesgo. Las muestras se analizaron a ciegas para detectar plomo y mercurio mediante absorción atómica e ICP-MS. Se compararon los datos de ambos grupos y, posteriormente, se realizó un seguimiento de los niños con autismo tras el tratamiento con agentes quelantes.

RESULTADOS: Los resultados obtenidos mostraron una diferencia significativa entre los dos grupos. Se observó un alto nivel de mercurio y plomo en los niños con autismo. Se observó una disminución significativa de los niveles de plomo y mercurio en sangre con el uso de DMSA como agente quelante. Además, se observó una disminución de los síntomas autistas con la disminución de los niveles de plomo y mercurio en sangre.

CONCLUSIÓN: El plomo y el mercurio se consideran una de las principales causas del autismo. La exposición ambiental, así como un defecto en el metabolismo de metales pesados, son responsables de los altos niveles de metales pesados. La desintoxicación con agentes quelantes fue fundamental para la mejora de estos niños.

22. ¿Contribuyen los adyuvantes de aluminio de las vacunas a la creciente prevalencia del autismo?

J. Inorg Biochem. 2011 noviembre;105(11):1489-99. Publicación electrónica del 23 de agosto de 2011. Tomljenovic L, Shaw CA.

Grupo de Investigación en Dinámica Neural, Departamento de Oftalmología y Visual Ciencias, Universidad de Columbia Británica, 828 W. 10th Ave, Vancouver, BC, Canadá V5Z 1L8.

Abstracto

Los trastornos del espectro autista (TEA) son trastornos graves del desarrollo multisistémico y un problema urgente de salud pública mundial. La inmunidad disfuncional y el deterioro de la función cerebral son déficits fundamentales en los TEA. El aluminio (Al), el adyuvante vacunal más utilizado, es una neurotoxina comprobada y un potente inmunoestimulante. Por lo tanto, el adyuvante Al tiene el potencial de inducir trastornos neuroinmunes. Al evaluar la toxicidad de los adyuvantes en niños, se deben considerar dos puntos clave: (i) los niños no deben considerarse «adultos pequeños», ya que su fisiología única los hace mucho más vulnerables a las agresiones tóxicas; y (ii) si la exposición al Al de solo unas pocas vacunas puede provocar deterioro cognitivo y autoinmunidad en adultos, ¿es irrazonable cuestionar si los esquemas pediátricos actuales, que a menudo contienen 18 vacunas con adyuvante Al, son seguros para los niños? Aplicando los criterios de Hill para establecer la causalidad entre la exposición y el resultado, investigamos si la exposición al Al de las vacunas podría estar contribuyendo al aumento de la prevalencia de TEA en el mundo occidental. Nuestros resultados muestran que: (i) los niños de países con la prevalencia más alta de TEA parecen tener la exposición más alta al Al de las vacunas; (ii) el aumento en la exposición a los adyuvantes de Al se correlaciona significativamente con el aumento en la prevalencia de TEA en los Estados Unidos observado en las últimas dos décadas (Pearson $r = 0,92$, $p < 0,0001$); y (iii) existe una correlación significativa entre las cantidades de Al administradas a niños en edad preescolar y la prevalencia actual de TEA en siete países occidentales, particularmente a los 3-4 meses de edad (Pearson $r = 0,89-0,94$, $p = 0,00180,0248$). **La aplicación de los criterios de Hill a estos datos indica que la correlación entre el Al en las vacunas y el TEA puede ser causal.** Debido a que

los niños representan una fracción de la población con mayor riesgo de complicaciones después de la exposición al Al, parece justificada una evaluación más rigurosa de la seguridad de los adyuvantes de Al.

23. El supuesto papel del aluminio ambiental en el desarrollo de neuropatología crónica en adultos y niños. ¿Cuán sólida es la evidencia y cuáles podrían ser los mecanismos implicados?

Enfermedad cerebral metabólica, octubre de 2017, volumen 32, número 5, págs. 1335-1355

Gerwyn Morris, Basant K. Puri, Richard E. Frye

Tir Na Nog, Llanelli, Reino Unido, Departamento de Medicina Imperial College London, Hospital Hammersmith, Londres, Reino Unido, Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría, Universidad de Arkansas para Ciencias Médicas, Instituto de Investigación del Hospital Infantil de Arkansas, Little Rock

Abstracto

La conceptualización del trastorno del espectro autista y la enfermedad de Alzheimer ha experimentado un cambio de paradigma en los últimos años. En lugar de considerarse enfermedades individuales con una patogénesis y fisiopatología unitarias, se consideran cada vez más síndromes heterogéneos con una etiopatogenia multifactorial compleja, que implica una combinación altamente compleja y diversa de factores genéticos, epigenéticos y ambientales. **Un factor ambiental implicado como posible causa en ambos síndromes es el aluminio**, como elemento o como parte de una sal, administrado, por ejemplo, por vía oral o como adyuvante. Esta administración tiene el potencial de inducir patología por diversas vías, como la disfunción o activación de las células gliales, que desempeñan un papel indispensable en la regulación de la homeostasis del sistema nervioso central y el neurodesarrollo. Otras vías incluyen la generación de estrés oxidativo, la depleción de glutatión reducido, la reducción directa e indirecta del rendimiento e integridad mitocondrial, y el aumento de la producción de citocinas proinflamatorias tanto en el cerebro como a nivel periférico. Se describen los mecanismos por los cuales el aluminio ambiental podría contribuir al desarrollo del patrón altamente específico de neuropatología que se observa en la enfermedad de Alzheimer por transulfuración. También se detallan varios mecanismos por los cuales cantidades significativas de aluminio introducidas mediante inmunización podrían producir neuropatología crónica en niños genéticamente susceptibles. **Por**

consiguiente, se recomienda suspender el uso de sales de aluminio en las inmunizaciones y que los adultos tomen medidas para minimizar su exposición al aluminio ambiental.

24. La administración de aluminio a ratones neonatales en cantidades relevantes para la vacuna se asocia con resultados neurológicos adversos a largo plazo.

J. Inorg Biochem. 2013 noviembre; 128: 237-44. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2013.07.022. Publicación electrónica del 19 de julio de 2013.

Shaw CA, Li Y, Tomljenovic L.

Departamento de Oftalmología y Ciencias Visuales, Universidad de Columbia Británica, Vancouver, Columbia Británica, Canadá; Programa de Medicina Experimental,

Universidad de Columbia Británica, Vancouver, Columbia Británica, Canadá; Programa de Neurociencia, Universidad de Columbia Británica, Vancouver, Columbia Británica, Canadá. Dirección electrónica: cashawlab@gmail.com.

Abstracto

Nuestros estudios ecológicos previos sobre el trastorno del espectro autista (TEA) han demostrado una correlación entre el aumento de las tasas de TEA y los adyuvantes de aluminio (Al), de uso común en vacunas pediátricas en varios países occidentales. Esta correlación parece ser dosis-dependiente y cumple 8 de los 9 criterios de causalidad de Hill. Nuestro objetivo es proporcionar un modelo animal para explorar posibles fenotipos conductuales y alteraciones del sistema nervioso central (SNC) mediante inyecciones subcutáneas de hidróxido de Al en ratones CD-1 de ambos sexos en etapa postnatal temprana. Las inyecciones de niveles «altos» y «bajos» de adyuvante de Al se diseñaron para correlacionarlas con los esquemas de vacunación pediátrica estadounidense o escandinava frente a ratones control inyectados con solución salina. Tanto los ratones machos como las hembras del grupo «alto Al» mostraron aumentos de peso significativos tras el tratamiento hasta el sacrificio a los 6 meses de edad. **Los ratones machos del grupo «alto Al» mostraron cambios significativos en las pruebas de caja de luz-oscuridad y en diversas medidas de comportamiento en campo abierto. Los ratones hembra mostraron cambios significativos en la zona de luz-oscuridad con ambas dosis, pero no cambios significativos en el comportamiento en campo abierto. Estos datos actuales implican que la inyección de Al en etapas tempranas de la vida posnatal está relacionada con ciertas alteraciones del SNC que podrían ser relevantes para comprender mejor la etiología del TEA.**

La administración repetida de aluminio a ratones neonatos en cantidades comparables a las que reciben los niños mediante las vacunas rutinarias aumenta significativamente la ansiedad y reduce la conducta exploratoria y la actividad locomotora. Los efectos neurodisruptivos del aluminio son duraderos y persisten durante seis meses tras la inyección.

25. Entropía inducida por aluminio en sistemas biológicos: implicaciones para la neurología

Enfermedad

Revista de Toxicología, Volumen 2014 (2014), ID de artículo 491316, 27 páginas

Christopher A. Shaw,^{1,2,3} Stephanie Seneff,⁴ Stephen D. Kette,⁵ Lucija Tomljenovic,¹ John W. Oller Jr.,⁶ y Robert M. Davidson⁷

¹Grupo de Investigación en Dinámica Neural, Departamento de Oftalmología y Visual Ciencias, 828 W. 10th Avenue, Vancouver, Columbia Británica, Canadá V5Z 1L8

²Programa de Medicina Experimental, Universidad de Columbia Británica, Vancouver, Canadá V5Z 1L8

³Programa en Neurociencias, Universidad de Columbia Británica, Vancouver, Canadá V5Z 1L8

Laboratorio de Ciencias de la Computación e Inteligencia Artificial del MIT, 32 Vassar Street,

Cambridge, MA 02139, EE. UU.

⁵Hudson, FL 34667, EE. UU.

⁶Departamento de Trastornos de la Comunicación, Universidad de Luisiana, Lafayette, LA

70504-3170, EE. UU.

⁷Grupo de Práctica de Medicina Interna, PhyNet Inc., 4002 Technology Center, Longview, TX 75605, EE. UU.

Durante los últimos 200 años, la minería, fundición y refinación de aluminio (Al) en diversas formas ha expuesto cada vez más a las especies vivas a este metal naturalmente abundante. Debido a su prevalencia en la corteza terrestre, antes de sus usos recientes se consideraba inerte y, por lo tanto, inofensivo. Sin embargo, el Al es invariablemente tóxico para los sistemas vivos y no se le conoce ningún beneficio en

ningún sistema biológico. Los seres humanos están cada vez más expuestos al Al a través de los alimentos, el agua, los medicamentos, las vacunas y los cosméticos, así como por la exposición ocupacional industrial. El Al altera el autoordenamiento biológico, la transducción de energía y los sistemas de señalización, aumentando así la entropía biosemiótica. Comenzando con la biofísica del agua, la alteración progresa a través de las macromoléculas cruciales para los procesos vivos (ADN, ARN, proteoglicanos y proteínas). Daña células, circuitos y subsistemas, y puede causar fallos catastróficos que resultan en la muerte. El Al forma complejos tóxicos con otros elementos, como el flúor, e interactúa negativamente con el mercurio, el plomo y el glifosato. El Al afecta negativamente al sistema nervioso central de todas las especies estudiadas, incluidos los humanos. Debido a los impactos globales del Al en la dinámica del agua y los sistemas biosemióticos, los trastornos del SNC en humanos son indicadores sensibles de los tóxicos del Al a los que estamos expuestos.

Extractos: **«Los modelos animales de enfermedades neurológicas sugieren claramente que la presencia ubicua de Al en los seres humanos implica que los tóxicos de Al están causalmente involucrados en la enfermedad de Lou Gehrig (ELA), la enfermedad de Alzheimer y los trastornos del espectro autista.»**

«Todos estos hallazgos implican plausiblemente a los adyuvantes de Al en las vacunas pediátricas como factores causales que contribuyen al aumento de las tasas de trastornos del espectro autista en países donde se administran dosis múltiples casi universalmente.»

26. Pistas clínicas de autoinmunidad y neuroinflamación en pacientes con regresión autista.

Dev Med Child Neurol. 6 de abril de 2017. doi: 10.1111/dmcn.13432.

Scott O, Shi D, Andriashek D, Clark B, Goetz HR.

Departamento de Pediatría, Hospital para Niños Enfermos, Toronto, ON, Canadá.

Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Alberta, Edmonton, AB, Canadá.

Departamento de Pediatría, Hospital de Rehabilitación Glenrose, Edmonton, AB, Canadá.

División de Neurología Pediátrica, Universidad de Alberta, Edmonton, AB, Canadá

Resumen OBJETIVO:

La regresión autista es una variante única dentro de los trastornos del espectro autista (TEA), y estudios recientes plantean la posibilidad de una etiología inmunitaria. Este estudio explora indicios clínicos que sugieren una asociación entre la regresión autista y la autoinmunidad.

MÉTODO:

Se revisaron las historias clínicas de niños con diagnóstico de TEA en un solo centro en 2014. Se compararon las tasas de: (1) autoinmunidad familiar en familiares de primer y segundo grado; (2) enfermedad febril previa a la preocupación parental inicial, como posible desencadenante de la activación inmunitaria; y (3) posibles desencadenantes no inmunitarios, como complicaciones gestacionales y posnatales.

RESULTADOS:

Se revisaron las historias clínicas de 206 niños con TEA y 33 diagnosticados con la variante de regresión autista. La incidencia de enfermedad febril en los 6 meses previos a la preocupación parental inicial fue significativamente mayor en los niños con regresión autista que en aquellos con TEA (30 % frente a 0 %; $p < 0,001$). La prevalencia general de autoinmunidad familiar también fue mayor en los niños con regresión autista que en aquellos con TEA (33 % frente a 12 %; $p < 0,001$). La diabetes tipo 1 y la tiroiditis autoinmune fueron más frecuentes en familias con niños con regresión autista. Otros factores de riesgo no inmunitarios no difirieron entre los dos grupos.

INTERPRETACIÓN:

Nuestros hallazgos sugieren que la predisposición a la autoinmunidad y la activación inmune/inflamatoria pueden estar asociadas con la regresión autista.

27. Plausibilidad biológica del eje intestino-cerebro en el autismo .

Ann NY Acad Ciencias. 2017 noviembre;1408(1):5-6. doi: 10.1111/nyas.13516.

Publicación electrónica del 1 de noviembre de 2017.

Vásquez A

Abstracto

En el autismo se observan anomalías orgánicas con consecuencias neuroinflamatorias y psiquiátricas que implican un metabolismo anormal de quinurenina y purina, desequilibrios de neurotransmisores y citocinas y niveles alterados de nutrientes y metabolitos, y muchas de estas anomalías (que incluyen específicamente una mayor permeabilidad intestinal, metabolitos microbianos y mayores niveles séricos de endotoxina) se originan en el intestino.

28. Una comparación de las tendencias temporales en la prevalencia del autismo en Estados Unidos con las tendencias en los factores ambientales sospechosos

Salud Ambiental. 2014; 13: 73.

Cynthia D. Nevison

Instituto de Investigación Ártica y Alpina, Universidad de Colorado, Boulder, Boulder,
CO 80309-0450 EE. UU.

La prevalencia del autismo diagnosticado ha aumentado rápidamente en las últimas décadas entre los niños estadounidenses. Se cree que los factores ambientales impulsan este aumento, y recientemente se publicó una lista de las diez principales toxinas ambientales sospechosas.

Métodos

Las tendencias temporales del autismo para los años de nacimiento entre 1970 y 2005 se derivaron de una combinación de datos del Departamento de Servicios de Desarrollo de California (CDDS) y la Ley de Educación para Individuos con Discapacidades (IDEA) de Estados Unidos. Las tendencias temporales de las toxinas sospechosas se derivaron de datos recopilados durante una extensa revisión bibliográfica. Las tendencias de toxinas y autismo se compararon mediante inspección visual y coeficientes de correlación calculados. Utilizando los datos de IDEA, se calcularon las tendencias de prevalencia del autismo frente a las tendencias por año de nacimiento de forma independiente a partir de instantáneas de datos del informe anual más reciente y mediante el seguimiento de la prevalencia a una edad constante a lo largo de muchos años de informes. La razón entre las pendientes de las instantáneas y las tendencias de seguimiento se utilizó para estimar la fracción «real» del aumento del autismo.

Resultados

Los conjuntos de datos de CDDS e IDEA son cualitativamente consistentes al sugerir un fuerte aumento en la prevalencia del autismo en las últimas décadas. La comparación cuantitativa de las pendientes de tendencia de seguimiento de IDEA y de edad constante sugiere que entre el 75 % y el 80 % del aumento registrado en el autismo desde 1988 se debe a un aumento real del trastorno, más que a cambios en los criterios de diagnóstico. La mayoría de las toxinas ambientales sospechosas examinadas presentan tendencias temporales planas o decrecientes que se correlacionan pobremente con el aumento del autismo. Algunas, como el plomo, los pesticidas organoclorados y las emisiones vehiculares, presentan tendencias fuertemente decrecientes. **Entre las toxinas sospechosas estudiadas, los éteres de difenilo polibromados, los adyuvantes de aluminio y el herbicida glifosato presentan tendencias crecientes que se correlacionan positivamente con el aumento del autismo.**

Conclusiones

La prevalencia del autismo diagnosticado ha aumentado drásticamente en Estados Unidos durante las últimas décadas y ha seguido una tendencia ascendente desde 2005. Este aumento es principalmente real y se ha producido principalmente desde finales de la década de 1980. En cambio, la exposición infantil a la mayoría de los diez compuestos tóxicos principales se ha mantenido estable o ha disminuido durante este mismo período. Los factores ambientales con tendencias temporales crecientes pueden ayudar a sugerir hipótesis sobre los factores desencadenantes del autismo que merecen mayor investigación.

29. Metales tóxicos y elementos esenciales en el cabello y gravedad de los síntomas en niños con autismo

Maedica (Buchar). Enero de 2012; 7(1): 38–48.

Eleonor BLAUROCK-BUSCH, b Omnia R. AMIN, b Hani H. DESSOKI, c y

Thanaa RABAH d

aProfesor y asesor, Junta Internacional de Toxicología Clínica de Metales y Asociación Médica Alemana de Toxicología Clínica de Metales, Hersbruck, Alemania bProfesor asociado de Psiquiatría, Universidad de El Cairo, Egipto

Profesora Asociada de Psiquiatría, Universidad Beni-Suef, Egipto – Investigadora de Salud Pública y Bioestadística, Centro Nacional de Investigación, Egipto. Dirección para correspondencia: Eleonor Blaurock-Busch, Laboratorio de Análisis Clínicos y Ambientales. Robenstr. 20, D-912217, Hersbruck, Alemania. Teléfono: +0049 91514332; Correo electrónico: ed.ecartorcim@bbew

ABSTRACTO

Objetivo: El objetivo de este estudio fue evaluar los niveles de diez metales tóxicos y elementos esenciales en muestras de cabello de niños con autismo y correlacionar el nivel de estos elementos con la gravedad del autismo.

Método: Los participantes fueron 44 niños, de 3 a 9 años, con autismo.

Trastorno del Espectro Autista (TEA) según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4.^a edición (DSM-IV). La gravedad de la sintomatología autista se midió mediante la Escala de Calificación del Autismo Infantil (CARS). Se realizó un análisis capilar para evaluar la exposición a metales a largo plazo y el nivel de minerales.

Resultados: Al comparar la concentración capilar de niños autistas con la de niños no autistas, se observaron concentraciones elevadas de aluminio, arsénico, cadmio, mercurio, antimonio, níquel, plomo y vanadio. Los niveles de calcio, hierro, yodo, magnesio, manganeso, molibdeno, zinc y selenio en el cabello se consideraron

deficientes. Se observó una correlación positiva significativa entre el plomo y la comunicación verbal ($p = 0,020$) y la impresión general ($p = 0,008$). Además, se observó una correlación negativa significativa entre el zinc y el miedo y el nerviosismo ($p = 0,022$).

Conclusión: Nuestros datos respaldan la evidencia histórica de que los metales pesados influyen en el desarrollo del TEA. En combinación con un estado nutricional inadecuado, el efecto tóxico de los metales aumenta junto con la gravedad de los síntomas.

30. El autismo es un síndrome de deficiencia de desintoxicación celular adquirida con predisposición genética heterogénea.

Volumen 8 • Número 1 • 1000224

Autism Open Access, una revista de acceso abierto, ISSN: 2165-7890

DOI: 10.4172/2165-7890.1000224

James Lyons-Weiler*

Instituto de Conocimiento Puro y Aplicado, EE.UU.

Abstracto

Los trastornos del neurodesarrollo, incluidos los trastornos del espectro autista, tienen una base biológica y médica compleja que implica diversos riesgos genéticos y una gran cantidad de exposiciones ambientales. Desentrañar el papel de factores estresantes específicos resulta difícil debido a la gran cantidad de asociaciones aparentemente contribuyentes, las interacciones entre genes y ambiente y la fenomimética. Históricamente, estas afecciones han sido poco frecuentes, lo que dificulta la evaluación de la causalidad a nivel poblacional. Solo se han probado unas pocas vacunas para determinar su asociación con el autismo, y se ha demostrado que una mejora en el diagnóstico solo explica un porcentaje del aumento en los diagnósticos. Actualmente, las tasas son tan altas en algunos países que los programas de las escuelas públicas no pueden atender a un gran número de estudiantes con necesidades especiales, y los profesionales están renunciando a sus trabajos por preocupaciones de seguridad. En este artículo, presento un modelo (teoría) mecanicista del proceso biomédico de la fisiopatología del autismo que concilia la aparente paradoja entre el alto grado de heterogeneidad causal en las toxinas ambientales, la ausencia de «genes del autismo» comunes y el alto grado de concordancia genética (heredabilidad) del TEA y rasgos similares. En resumen, la propensión al muestreo de toxinas ambientales en el TEA varía entre familias, lo que implica diferentes exposiciones locales tras la lesión de la desintoxicación endoplasmática celular normal y los

procesos mitocondriales causados por metales tóxicos. La literatura científica respalda firmemente que el autismo se considera, con mayor precisión, un síndrome de deficiencia adquirida en la desintoxicación celular con predisposición genética heterogénea que manifiesta consecuencias fisiopatológicas de una toxicidad celular acumulada y descontrolada. En términos más generales, se trata de una forma de pérdida de tolerancia a las toxinas inducida por tóxicos y de una sobrecarga crónica y sostenida del RE ("hiperestrés del RE"), que contribuye a la apoptosis neuronal y glial a través de la respuesta a las proteínas desplegadas (UPR). El riesgo hereditario de alteración de la desintoxicación celular y de retoxificación de metales circulantes en neuronas y células gliales, acompañado de UPR crónica, es clave. Este modelo explica el trastorno proteico aberrante observado en el TEA; la gran diversidad de genes con contribuciones bajas, pero reales, al riesgo de TEA y la sensibilidad de las personas con TEA a las toxinas ambientales. La obstrucción de la desintoxicación y la pérdida de energía celular provocan apoptosis, liberación de citocinas, neuroinflamación crónica y activación microglial, características distintivas del TEA. La interferencia con el desarrollo de sinapsis complejas normales (redundantes) provoca una variación patológica en la diferenciación neuronal, el crecimiento axonal y dendrítico, y la expresión de proteínas sinápticas. Los resultados más generales son la simplificación general de la anatomía sináptica macroscópica y, desde el punto de vista neurofuncional, la pérdida de la retroalimentación inhibitoria y aberraciones en las conexiones a largo plazo entre regiones distantes del cerebro. La resolución fallida de la respuesta al estrés del RE provoca la redistribución de metales neurotóxicos y los procesos neurocelulares deteriorados conducen a la acumulación posterior de una variedad de tipos adicionales de toxinas con comorbilidades secundarias, a veces potencialmente mortales, como convulsiones, con causalidad superpuesta (no mutuamente excluyente). La reducción de la exposición a toxinas que se sabe que causan mitopatía (mercurio) y disfunción del retículo endoplasmático (mercurio y aluminio) durante el embarazo y durante los primeros años de desarrollo reducirá el riesgo de sobrecarga de RE e hiperestrés de RE, y de diagnóstico de TEA. Este conocimiento tiene relevancia clínica inmediata: los síntomas posteriores a la vacunación deben atenderse como un signo de susceptibilidad a la toxina; la vitamina D puede aumentarse para impulsar las fases tempranas saludables de la respuesta de proteína desplegada (UPR), y las mutaciones en genes de TEA que codifican proteínas con alto trastorno intrínseco pueden contraindicar el uso de aluminio y mercurio para portadores de alelos de riesgo. Los médicos deben estar atentos al estado mutacional del receptor de vitamina D (VDR) de un paciente antes de recomendar dosis mayores. Los enfoques para mejorar la salud cerebral general en personas con autismo deben desestigmatizarse y priorizarse. Reducir la exposición a toxinas industriales y agrícolas a lo largo de la vida mejorará la salud cerebral de toda la población. Los estudios puramente genéticos del TEA, así como aquellos que no incluyen la vacunación como

una exposición ambiental con potencial riesgo e interacciones con los genes, son poco éticos. Para ser considerados científicos, los estudios deben probar hipótesis plausibles, y la ausencia de asociación en estudios de asociación de población completa mal diseñados, ejecutados con falta de ética, con poca potencia estadística y poco sólidos, ha sido una distracción perjudicial en la búsqueda de la comprensión. Pediatras y ginecólogos cualificados buscarán evidencia de predisposición genética a la susceptibilidad ambiental mediante sustituciones no sinónimas en proteínas cerebrales que requieren plegamiento de RE, y brindarán advertencias fundamentadas sobre la exposición (de cualquier fuente) a toxinas ambientales a pacientes y padres de pacientes con signos de sensibilidad a metales y sustancias químicas. Para facilitar este proceso, se presenta una lista de genes codificados por proteínas de susceptibilidad ambiental del TEA. Una prueba de secuenciación del exoma clínico, seguida de un análisis de predicción de pérdida de función, señalaría a los individuos más susceptibles al hiperestrés del RE inducido por el metal de la vacuna. Los síntomas posvacunales deben considerarse un signo de susceptibilidad a la toxina; la vitamina D puede aumentarse para impulsar las fases tempranas saludables de la respuesta a la proteína desplegada (UPR), y las mutaciones en los genes del TEA que codifican proteínas con alto trastorno intrínseco pueden contraindicar el uso de aluminio y mercurio para portadores de alelos de riesgo. Los médicos deben estar atentos al estado mutacional del receptor de vitamina D (BSM) de un paciente antes de recomendar dosis mayores. Los enfoques para mejorar la salud cerebral general en personas con autismo deben desestigmatizarse y recibir alta prioridad. La reducción de la exposición a toxinas industriales y agrícolas a lo largo de la vida mejorará la salud cerebral de toda la población humana. Los estudios puramente genéticos del TEA, y los estudios que no incluyen la vacunación como una exposición ambiental con potencial responsabilidad e interacciones con los genes, son poco éticos. Para calificar como ciencia, los estudios deben probar hipótesis plausibles, y la ausencia de asociación de estudios de asociación de población completa mal diseñados, ejecutados sin ética, y con poca potencia y poco sólidos han sido distracciones perjudiciales en la búsqueda de comprensión. Los pediatras y ginecólogos expertos buscarán evidencia de predisposición genética a la susceptibilidad ambiental en forma de sustituciones no sinónimas en proteínas cerebrales que requieren plegamiento de ER, y proporcionarán advertencias informadas sobre las exposiciones (de todas las fuentes) a toxinas ambientales a pacientes y padres de pacientes con signos de sensibilidad a metales y sustancias químicas. Para ayudar en esto, se presenta una lista de genes codificados por proteínas de susceptibilidad ambiental del TEA. Una prueba de secuenciación del exoma clínico, seguida de un análisis de predicción de pérdida de función, señalaría a los individuos más susceptibles al hiperestrés de ER inducido por metales de la vacuna. Los síntomas posvacunales deben considerarse un signo de susceptibilidad a la toxina; la vitamina D puede aumentarse para impulsar las fases tempranas saludables

de la respuesta a la proteína desplegada (UPR), y las mutaciones en los genes del TEA que codifican proteínas con alto trastorno intrínseco pueden contraindicar el uso de aluminio y mercurio para portadores de alelos de riesgo. Los médicos deben estar atentos al estado mutacional del receptor de vitamina D (VDR) de un paciente antes de recomendar dosis mayores. Los enfoques para mejorar la salud cerebral general en personas con autismo deben desestigmatizarse y recibir alta prioridad. La reducción de la exposición a toxinas industriales y agrícolas a lo largo de la vida mejorará la salud cerebral de toda la población humana. Los estudios puramente genéticos del TEA, y los estudios que no incluyen la vacunación como una exposición ambiental con potencial responsabilidad e interacciones con los genes, son poco éticos. Para calificar como ciencia, los estudios deben probar hipótesis plausibles, y la ausencia de asociación de estudios de asociación de población completa mal diseñados, ejecutados sin ética, y con poca potencia y poco sólidos han sido distracciones perjudiciales en la búsqueda de comprensión. Los pediatras y ginecólogos expertos buscarán evidencia de predisposición genética a la susceptibilidad ambiental en forma de sustituciones no sinónimas en proteínas cerebrales que requieren plegamiento de ER, y proporcionarán advertencias informadas sobre las exposiciones (de todas las fuentes) a toxinas ambientales a pacientes y padres de pacientes con signos de sensibilidad a metales y sustancias químicas. Para ayudar en esto, se presenta una lista de genes codificados por proteínas de susceptibilidad ambiental del TEA. Una prueba de secuenciación del exoma clínico, seguida de un análisis de predicción de pérdida de función, señalaría a los individuos más susceptibles al hiperestrés de ER inducido por metales de la vacuna. Además, brindarán advertencias informadas sobre la exposición (de todas las fuentes) a toxinas ambientales a pacientes y padres de pacientes con signos de sensibilidad a metales y sustancias químicas. Para facilitar este proceso, se presenta una lista de genes codificados por proteínas de susceptibilidad ambiental para TEA. Una prueba clínica de secuenciación del exoma, seguida de un análisis de predicción de pérdida de función, identificaría a los individuos más susceptibles al hiperestrés del RE inducido por metales de la vacuna. Además, brindarán advertencias informadas sobre la exposición (de todas las fuentes) a toxinas ambientales a pacientes y padres de pacientes con signos de sensibilidad a metales y sustancias químicas. Para facilitar este proceso, se presenta una lista de genes codificados por proteínas de susceptibilidad ambiental para TEA. Una prueba clínica de secuenciación del exoma, seguida de un análisis de predicción de pérdida de función, identificaría a los individuos más susceptibles al hiperestrés del RE inducido por metales de la vacuna.

31. Evaluación de los desequilibrios minerales infantiles en los trastornos del espectro autista (TEA).

Int J Environ Res Salud Pública. 11 de noviembre de 2013;10(11):6027-43. doi:

10.3390/ijerph10116027.

Yasuda H1, Tsutsui T.

Laboratorio de Investigación La Belle Vie, 8-4 Nihonbashi-Tomizawacho, Chuo-ku, Tokio 103-0006, Japón. yasuda@lbv.co.jp

Abstracto

Las interacciones entre los genes y el entorno se consideran actualmente la explicación más probable del autismo. En esta revisión, resumimos los resultados de un estudio metalómico en el que se examinaron las concentraciones de 26 oligoelementos en el cabello de 1967 niños autistas (1553 varones y 414 mujeres de 0 a 15 años) y analizamos los avances recientes en nuestra comprensión de los roles epigenéticos de los desequilibrios minerales infantiles en la patogénesis del autismo. De los 1967 sujetos, 584 (29,7 %) y 347 (17,6 %) presentaron deficiencia de zinc y magnesio, respectivamente, y la tasa de incidencia de la deficiencia de zinc se estimó en un 43,5 % en varones y un 52,5 % en mujeres de 0 a 3 años. En contraste, se encontró que 339 (17,2%), 168 (8,5%) y 94 (4,8%) individuos sufrían altas cargas de aluminio, cadmio y plomo, respectivamente, y 2,8% o menos de mercurio y arsénico. Las altas cargas de metales tóxicos se observaron con mayor frecuencia en los bebés de 0 a 3 años de edad, cuyas tasas de incidencia fueron del 20,6%, 12,1%, 7,5%, 3,2% y 2,3% para aluminio, cadmio, plomo, arsénico y mercurio, respectivamente. **Estos hallazgos sugieren que la deficiencia infantil de zinc y magnesio y/o las cargas de metales tóxicos pueden ser críticas e inducir alteraciones epigenéticas en los genes y los mecanismos de regulación genética del neurodesarrollo en los niños autistas, y demuestran que un factor temporal «ventana infantil» también es crítico para el neurodesarrollo y probablemente para la terapia. Por lo tanto, el análisis metalómico temprano puede conducir a la detección/estimación temprana y al tratamiento/prevención de los trastornos del neurodesarrollo autista.**

32. Aluminio intracelular en células inflamatorias y gliales en amiloide cerebral

Angiopatía: Informe de un caso

Int J Environ Res Public Health. Abr. 2019; 16(8): 1459. Publicado en línea el 24 de abril de 2019. doi: 10.3390/ijerph16081459

Matthew Mold,¹ Jason Cottle,² Andrew King,³ y Christopher Exley^{1,*}

¹El Centro Birchall, Laboratorios Lennard-Jones, Universidad de Keele,

Staffordshire ST5 5BG, Reino Unido;

2Facultad de Medicina, Edificio David Weatherly, Universidad de Keele, Staffordshire ST5 5BG, Reino Unido;

3Departamento de Neuropatología Clínica, Kings College Hospital, Londres SE5 9RS, Reino Unido;

Abstracto

(1) Introducción: En 2006, informamos sobre niveles muy altos de aluminio en el tejido cerebral en un caso inusual de angiopatía amiloide cerebral (CAA). El individuo en cuestión había estado expuesto a niveles extremadamente altos de aluminio en su agua potable debido a un notorio incidente de contaminación en Camelford, Cornwall, en el Reino Unido. El desarrollo reciente de la microscopía de fluorescencia específica de aluminio ha permitido ahora identificar la ubicación del aluminio en este cerebro. (2) Resumen del caso: Utilizamos la microscopía de fluorescencia específica de aluminio en paralelo con la tinción con rojo Congo y luz polarizada para identificar la ubicación del aluminio y el amiloide en el tejido cerebral de un individuo que había fallecido a causa de un caso raro e inusual de CAA. El aluminio era casi exclusivamente intracelular y predominantemente en células inflamatorias y gliales, incluyendo microglia, astrocitos, linfocitos y células que recubren el plexo coroideo. La tinción complementaria con rojo Congo demostró que el aluminio y el amiloide no estaban co-localizados en estos tejidos. (3) Discusión: La observación de aluminio predominantemente intracelular en estos tejidos fue novedosa, y algo similar solo se había observado previamente en casos de autismo. Los resultados sugieren un fuerte componente inflamatorio en este caso y respaldan la participación del aluminio en este caso raro e inusual de AAC.

33. Anticuerpos anormales contra sarampión, paperas y rubéola y autoinmunidad del SNC en niños con autismo .

J Biomed Sci. 2002 julio-agosto;9(4):359-64.

Singh VK , Lin SX , Newell E , Nelson C. , Departamento de Biología y Centro de Biotecnología, Universidad Estatal de Utah, Logan, Utah 84322, EE. UU.

singhvk@cc.usu.edu

Abstracto

La autoinmunidad al sistema nervioso central (SNC), especialmente a la proteína básica de mielina (MBP), puede desempeñar un papel causal en el autismo, un trastorno del neurodesarrollo. Debido a que muchos niños autistas presentan niveles elevados de anticuerpos contra el sarampión, realizamos un estudio serológico de autoanticuerpos contra sarampión, paperas y rubéola (MMR) y MBP. Utilizando muestras de suero de 125 niños autistas y 92 niños control, los anticuerpos se analizaron mediante métodos

ELISA o inmunotransferencia. El análisis ELISA mostró un aumento significativo en el nivel de anticuerpos MMR en niños autistas. El análisis de inmunotransferencia reveló la presencia de un anticuerpo MMR inusual en 75 de 125 (60%) sueros autistas, pero no en sueros control. Este anticuerpo detectó específicamente una proteína de 73-75 kD de MMR. Esta banda proteica, analizada con anticuerpos monoclonales, resultó inmunopositiva para la proteína hemaglutinina (HA) del sarampión, pero no para la nucleoproteína del sarampión ni para las proteínas virales de la rubéola o la parotiditis. Por lo tanto, el anticuerpo MMR en sueros autistas detectó la proteína HA del sarampión, que es exclusiva de la subunidad antisarampionosa de la vacuna. Además, más del 90 % de los sueros autistas positivos para anticuerpos MMR también mostraron autoanticuerpos MBP, lo que sugiere una fuerte asociación entre la MMR y la autoinmunidad del SNC en el autismo. A partir de esta evidencia, sugerimos que **una respuesta inapropiada de anticuerpos a la MMR, específicamente al componente del sarampión, podría estar relacionada con la patogénesis del autismo.**

34. Encefalopatía aguda seguida de lesión cerebral permanente o muerte asociada

Con vacunas contra el sarampión más atenuadas: una revisión de las reclamaciones presentadas al Programa Nacional de Compensación por Lesiones Causadas por Vacunas

Pediatría (1998) 101 (3): 383–387. <https://doi.org/10.1542/peds.101.3.383>

Dr. Robert E. Weibel; Vito Caserta, Doctor en Medicina; David E. Benor, JD; Geoffrey Evans, MD

Solicitudes de reimpresión a (REW) Programa Nacional de Compensación por Lesiones Causadas por Vacunas, Administración de Recursos y Servicios de Salud

Objetivo. Determinar si existe evidencia de una relación causal entre la encefalopatía aguda seguida de lesión cerebral permanente o muerte, asociada con la administración de vacunas atenuadas contra el sarampión (Attenuvax o Lirugen, Hoechst Marion Roussel, Kansas City, MO) y la vacuna contra las paperas.

(Mumpsvox, Merck and Co, Inc, West Point, PA), o vacunas contra la rubéola (Meruvax o Meruvax II, Merck and Co, Inc, West Point, PA), vacuna combinada contra el sarampión y la rubéola (MR-Vax o MR-Vax II, Merck and Co, Inc, West Point, PA), o vacuna combinada contra el sarampión, las paperas y la rubéola (MMR o MMR II, Merck and Co, Inc, West Point, PA), el autor principal revisó los reclamos presentados ante el Programa Nacional de Compensación por Lesiones por Vacunas.

Métodos. Se identificaron y analizaron los historiales médicos de niños que cumplieron los criterios de inclusión para recibir la primera dosis de estas vacunas entre 1970 y 1993 y que desarrollaron dicha encefalopatía sin causa determinada en un plazo de 15 días.

Resultados. Un total de 48 niños, de 10 a 49 meses de edad, cumplieron los criterios de inclusión tras recibir la vacuna contra el sarampión, sola o en combinación. Ocho niños fallecieron y el resto presentó regresión y retraso mental, convulsiones crónicas, déficits motores y sensoriales, y trastornos del movimiento. La aparición de signos o síntomas neurológicos se produjo con una distribución no aleatoria y estadísticamente significativa de los casos en los días 8 y 9. No se identificaron casos tras la administración de la vacuna monovalente contra la parotiditis o la rubéola.

Conclusiones. Esta agrupación sugiere que podría existir una relación causal entre la vacuna contra el sarampión y la encefalopatía, una complicación poco frecuente de la inmunización contra el sarampión.

35. Uso de acetaminofén (paracetamol), vacunación contra el sarampión, las paperas y la rubéola y el trastorno autista: resultados de una encuesta a padres

Autismo. Mayo de 2008;12(3):293-307. doi: 10.1177/1362361307089518.

Stephen T. Schultz 1, Hillary S. Klonoff-Cohen, Deborah L. Wingard, Natacha A. Akshoomoff, Caroline A. Macera, Ming Ji

1 Universidad de California en San Diego, EE. UU. Stephen.schultz@med.navy.mil

PMID: 18445737 DOI: 10.1177/1362361307089518

Abstracto

El presente estudio se realizó para determinar si el uso de acetaminofén (paracetamol) después de la vacunación contra el sarampión, las paperas y la rubéola podría estar asociado con el trastorno autista. Este estudio de casos y controles utilizó los resultados de una encuesta parental en línea realizada entre el 16 de julio de 2005 y el 30 de enero de 2006, con 83 niños con trastorno autista y 80 niños del grupo control. El uso de acetaminofén después de la vacunación contra el sarampión, las paperas y la rubéola se asoció significativamente con el trastorno autista al considerar a niños de 5 años de edad o menos (OR 6,11, IC del 95%: 1,42-26,3), después de limitar los casos a niños con regresión en el desarrollo (OR 3,97, IC del 95%: 1,11-14,3) y al considerar solo a los niños que tuvieron secuelas posteriores a la vacunación (OR 8,23, IC del 95%: 1,56-43,3), ajustando por edad, sexo, origen étnico de la madre y presencia de enfermedad concurrente con la vacunación contra el sarampión, las paperas y la rubéola. El uso de ibuprofeno después de la vacunación contra el sarampión, las paperas y la rubéola no se

asoció con el trastorno autista. **Este estudio preliminar encontró que el uso de acetaminofén después de la vacunación contra el sarampión, las paperas y la rubéola se asoció con el trastorno autista.**

36. Infecciones, vacunas y otros desencadenantes ambientales de autoinmunidad

Autoinmunidad. Mayo de 2005;38(3):235-45.

Molina V, Shoenfeld Y., Departamento de Medicina B y Centro de Enfermedades Autoinmunes, Centro Médico Sheba, Tel-Hashomer, Israel.

Abstracto

La etiología de las enfermedades autoinmunes aún no está clara, pero se considera que factores genéticos, inmunológicos, hormonales y ambientales son desencadenantes importantes. Con frecuencia, la autoinmunidad no se acompaña de síntomas clínicos, a menos que un evento adicional, como un factor ambiental, favorezca su manifestación manifiesta. Se sabe que muchos factores ambientales afectan al sistema inmunitario y pueden desempeñar un papel como desencadenantes del mosaico autoinmune.

Infecciones: se sabe que las infecciones bacterianas, víricas y parasitarias inducen y exacerban las enfermedades autoinmunes, principalmente mediante el mecanismo de mimetismo molecular. Esto se ha estudiado en algunos síndromes, como la asociación entre el LES y la infección por VEB, los trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados a la infección por estreptococos, entre otros. **Diversos informes han demostrado que las vacunas son seguidas temporalmente por una nueva aparición de enfermedades autoinmunes. Los mismos mecanismos que actúan en la invasión infecciosa del huésped se aplican igualmente a la respuesta del huésped a la vacunación.** Esto se ha aceptado para las vacunas contra la difteria y el toxoide tetánico, la poliomielitis y el sarampión, y el síndrome de Guillain-Barré (SGB). También esta teoría ha sido aceptada para la vacunación MMR y el desarrollo de trombocitopenia autoinmune, la EM se ha asociado con la vacunación contra el VHB. Las exposiciones ocupacionales y a otros productos químicos se consideran desencadenantes de la autoinmunidad. Todavía existe un debate sobre el papel de los implantes de silicona en la inducción de enfermedades similares a la esclerodermia. No solo los productos químicos y agentes extraños se han asociado con la inducción de la autoinmunidad, sino también una exposición hormonal intrínseca, como los estrógenos. Esto podría explicar el dimorfismo sexual en la autoinmunidad. Una mejor comprensión de estos factores de riesgo ambientales probablemente conducirá a la explicación de los mecanismos de aparición y progresión de las enfermedades autoinmunes y puede

conducir a una participación preventiva efectiva en grupos específicos de alto riesgo. Por lo tanto, al diagnosticar a un nuevo paciente con una enfermedad autoinmune, se debe realizar un amplio historial clínico.

37. Impacto de los factores ambientales en la prevalencia del trastorno autista después de 1979

Revista de Salud Pública y Epidemiología, Vol. 6(9), págs. 271-284, septiembre 2014

Theresa A. Deisher, Ngoc V. Doan, Angelica Omaiye, Secretaria, Sarah Bwabye

Abstracto

El objetivo de este estudio fue investigar un factor ambiental previamente pasado por alto, introducido universalmente, contaminantes fetales y retrovirales en vacunas infantiles, ausentes antes de los puntos de cambio (CPs) en la prevalencia del trastorno autista (TA) con evidencia posterior de dosis-efecto y mecanismos de acción patológicos conocidos. Estudio de cohorte basado en población mundial se utilizó para el diseño de este estudio. Se utilizaron los entornos de Estados Unidos, Australia Occidental, Reino Unido y Dinamarca. Todos los bebés nacidos vivos que posteriormente desarrollaron trastorno autista dados a luz después del 1 de enero de 1970, cuya información redactada de vacunación y diagnóstico de trastorno autista está disponible públicamente en bases de datos mantenidas por el Gobierno Federal de los EE. UU., Australia Occidental, el Reino Unido y Dinamarca. Los nacidos vivos, agrupados por edad del padre, fueron de los EE. UU. y Australia. Los niños vacunados con vacunas MMRII, varicela y hepatitis A variaban de 19 a 35 meses de edad en el momento de la vacunación. Los puntos de cambio del año de nacimiento del trastorno autista se identificaron como 1980.9, 1988.4 y 1996 para los EE. UU., 1987 para el Reino Unido, 1990.4 para Australia Occidental y 1987.5 para Dinamarca. Los puntos de cambio en estos países correspondieron a la introducción o al aumento de dosis de vacunas fabricadas con líneas celulares fetales humanas, mientras que no se encontró relación entre la edad paterna o las revisiones del Manual Diagnóstico y Estadístico (DSM) y el diagnóstico de trastorno autista. Además, la regresión lineal reveló que la cobertura de inmunización contra la varicela y la hepatitis A se correlacionó significativamente con los casos de trastorno autista. Se utilizó el software R para calcular los puntos de cambio. **Los años de los puntos de cambio del trastorno autista coinciden con la introducción de vacunas fabricadas con líneas celulares fetales humanas, que contienen contaminantes fetales y retrovirales, en los regímenes de vacunación infantil. Este patrón se repitió en los EE. UU., el Reino Unido, Australia Occidental y Dinamarca. Por lo tanto, la creciente prevalencia del trastorno autista está**

directamente relacionada con las vacunas fabricadas utilizando células fetales humanas. El aumento de la edad paterna y las revisiones del DSM no se relacionaron con el aumento de la prevalencia del trastorno autista.

38. Una evaluación del impacto del timerosal en los trastornos del neurodesarrollo infantil

Rehabilitación Pediatría. 2003 abril-junio;6(2):97-102. doi: 10.1080/1363849031000139315.

David A. Geier 1, Mark R. Geier

Centros Genéticos de América, 14 Redgate Court, Silver Spring, MD 20905, EE. UU.

Abstracto

La prevalencia del autismo en EE. UU. ha aumentado de 1 en aproximadamente 2500 a mediados de la década de 1980 a 1 en aproximadamente 300 niños a mediados de la década de 1990. El propósito de este estudio fue evaluar si el mercurio del timerosal en las vacunas infantiles contribuía a los trastornos del desarrollo neurológico. Las curvas dosis-respuesta para los trastornos del desarrollo neurológico al aumentar las dosis de mercurio de timerosal en las vacunas infantiles se determinaron con base en el examen de la base de datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de Vacunas (VAERS) y el Informe del Departamento de Educación de EE. UU. de 2001. También se determinó la dosis instantánea de mercurio que recibieron los niños en comparación con la dosis máxima permisible de metilmercurio establecida por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Las curvas dosis-respuesta mostraron aumentos en las razones de probabilidades de

Los trastornos del neurodesarrollo, según los datos de VAERS y del Departamento de Educación de EE. UU., mostraron una estrecha correlación lineal con el aumento de las dosis de mercurio de las vacunas infantiles con timerosal, y se alcanzó significación estadística para las razones de probabilidades generales. La similitud de las pendientes y los coeficientes de regresión lineal para las razones de probabilidades del autismo en los datos de VAERS y del Departamento de Educación de EE. UU. contribuye a su validación mutua. Los controles empleados en los datos de VAERS y del Departamento de Educación de EE. UU. mostraron sesgos mínimos. **La evidencia presentada aquí demuestra que la aparición de trastornos del neurodesarrollo tras la administración de vacunas infantiles con timerosal no parece ser casual.**

39. Se encontró una asociación positiva entre la prevalencia del autismo y la infancia.

Aceptación de la vacunación en la población de EE. UU.

Revista de toxicología y salud ambiental, Parte A: Temas actuales

Volumen 74, Número 14, 2011, Páginas 903 – 916

Autora: Gayle DeLonga

Abstracto

La razón del rápido aumento del autismo en Estados Unidos, que comenzó en la década de 1990, es un misterio. Aunque es probable que las personas tengan una predisposición genética a desarrollar autismo, los investigadores sospechan que también se necesitan uno o más desencadenantes ambientales. Uno de estos desencadenantes podría ser la batería de vacunas que reciben los niños pequeños. Mediante análisis de regresión y controlando los ingresos familiares y la etnia, se determinó la relación entre la proporción de niños que recibieron las vacunas recomendadas a los 2 años y la prevalencia del autismo (AUT) o el trastorno del habla o del lenguaje (TEL) en cada estado de EE. UU. entre 2001 y 2007. Se encontró una relación positiva y estadísticamente significativa: a mayor proporción de niños que recibieron las vacunas recomendadas, mayor fue la prevalencia de AUT o TEL. Un aumento del 1% en la vacunación se asoció con 680 niños adicionales con AUT o TEL. Ni el comportamiento parental ni el acceso a la atención afectaron los resultados, ya que las proporciones de vacunación no se relacionaron significativamente (estadísticamente) con ningún otro factor.

Discapacidad o al número de pediatras en un estado de EE. UU. **Los resultados sugieren que, si bien se ha eliminado el mercurio de muchas vacunas, otros factores podrían vincularlas con el autismo.** Se justifican más estudios sobre la relación entre las vacunas y el autismo.

40. La administración neonatal de un conservante de vacunas, timerosal, produce un deterioro duradero de la nocicepción y una activación aparente del sistema opioide en ratas.

Brain Res. 8 de diciembre de 2009;1301:143-51. Publicación electrónica, 9 de septiembre de 2009.

Olczak M, Duszczyk M, Mierzejewski P, Majewska MD. Departamento de Farmacología y Fisiología del Sistema Nervioso, Instituto de Psiquiatría y Neurología, Varsovia, Polonia.

Abstracto

El timerosal (THIM), un conservante organomercúrico añadido a muchas vacunas infantiles, es un factor sospechoso en la patogénesis de trastornos del neurodesarrollo. Examinamos la farmacocinética del Hg en el cerebro, hígado y riñones después de la

inyección intramuscular de THIM en ratas lactantes y probamos el efecto del THIM en la nocicepción. Se inyectaron soluciones de THIM a ratas Wistar y Lewis en un modo similar a la vacunación en los días PN 7, 9, 11 y 15 en cuatro dosis iguales. Para las ratas Wistar, estas fueron: 12, 48, 240, 720, 1440, 2160, 3000 microg Hg/kg y para Lewis: 54, 216, 540 y 1080 microg Hg/kg. El análisis farmacocinético reveló que el Hg de las inyecciones de THIM se acumula en el cerebro de la rata en cantidades significativas y permanece allí más de 30 días después de la inyección. A la sexta semana de edad, los animales fueron examinados para la sensibilidad al dolor usando la prueba de la placa caliente. Las ratas tratadas con THIM de ambas cepas y sexos manifestaron un umbral de dolor estadísticamente significativo (latencia para lamerse la pata, saltar) en una placa caliente (56 grados C). Las ratas Wistar fueron más sensibles a este efecto que las ratas Lewis. La hipoalgesia prolongada inducida por THIM fue revertida por naloxona (5 mg/kg, ip) inyectada antes de la prueba de la placa caliente, indicativo de la participación de opioides endógenos. Esto fue confirmado por catalepsia aumentada después de la inyección de morfina (2,5 mg/kg, sc). La inyección aguda de THIM a ratas de 6 semanas de edad también produjo hipoalgesia, pero este efecto fue transitorio y desapareció dentro de los 14 días. **Los hallazgos actuales muestran que la administración de THIM a ratas lactantes o adultas altera la sensibilidad al dolor, aparentemente debido a la activación del sistema opioide endógeno.**

41. Efecto del timerosal sobre el neurodesarrollo de ratas prematuras.

World J Pediatr. Noviembre de 2013;9(4):356-60. doi: 10.1007/s12519-013-0443-z.
Publicación electrónica, 14 de noviembre de 2013.

Chen YN1, Wang J, Zhang J, Li SJ, He L, Shao DD, Du HY.

Laboratorio Clave de Ingeniería de Información Biomédica del Ministerio de Educación e Instituto de Ingeniería Biomédica, Facultad de Ciencias de la Vida y Tecnología, Universidad Xi'an Jiaotong, Xi'an, 710049, China.

Abstracto

FONDO:

Este estudio se realizó para determinar el efecto del timerosal en el desarrollo neurológico de ratas prematuras.

MÉTODOS:

Se inyectó timerosal a ratas SD prematuras en una dosis de 32,8, 65,6, 98,4 o 131,2 µg/kg el primer día posnatal. Se estudiaron la expresión del receptor de dopamina D4 (DRD4) y del receptor de serotonina 2A (5-HT2AR), la apoptosis en la corteza prefrontal

el día 49 posterior a la inyección y la función de aprendizaje y memoria, y se compararon con las de un grupo de control inyectado con solución salina.

RESULTADOS:

La expresión de DRD4 y 5-HT2AR, así como la función de aprendizaje, disminuyeron, y la apoptosis aumentó significativamente en el grupo de 131,2 µg/kg ($P < 0,001$). La función de memoria se vio significativamente afectada con 65,6 ($P < 0,05$), 98,4 y 131,2 µg/kg ($P < 0,001$).

CONCLUSIONES:

Las consecuencias negativas adversas sobre el desarrollo neurológico observadas en el presente estudio son consistentes con estudios anteriores; este estudio planteó serias preocupaciones sobre trastornos adversos del desarrollo neurológico como el autismo en humanos luego de la administración rutinaria en todo el mundo de vacunas que contienen timerosal a bebés.

42. Análisis transcriptómicos de los efectos neurotóxicos en el cerebro de ratones después de la administración neonatal intermitente de timerosal.

Toxicol Sci. 2014 Jun;139(2):452-65. doi: 10.1093/toxsci/kfu049. Epub 27 de marzo de 2014.

Laboratorio Estatal Clave de Biomembrana y Biotecnología de Membranas, Instituto de Zoología, Academia China de Ciencias, Beijing 100101, China. Li X1, Qu F, Xie W, Wang F, Liu H, Song S, Chen T, Zhang Y, Zhu S, Wang Y, Guo C, Tang TS.

Abstracto

El timerosal es un conservante antimicrobiano de vacunas que desde hace tiempo se sospecha que es un factor iatrogénico que posiblemente contribuye a trastornos del desarrollo neurológico, incluido el autismo. La asociación entre la exposición al timerosal en vacunas infantiles y el autismo sigue siendo un interrogante. Si bien el timerosal se ha eliminado de las vacunas infantiles obligatorias en Estados Unidos, las vacunas conservadas con timerosal aún se utilizan ampliamente fuera de este país, especialmente en países en desarrollo. Cabe destacar que, en algunos países, se administran vacunas con timerosal a los recién nacidos dentro de las primeras 12-24 horas después del nacimiento. Para examinar los posibles efectos neurotóxicos de la exposición neonatal temprana a un nivel más alto de timerosal, se inyectó por vía subcutánea a ratones FVB timerosal-mercurio en una dosis 20 veces superior a la utilizada para la inmunización infantil china habitual durante los primeros 4 meses de vida. Los ratones tratados con timerosal presentaron retraso en el desarrollo neuronal, deficiencia en la interacción social y propensión a la depresión. También se observaron

cambios neuropatológicos aparentes en ratones adultos tratados neonatalmente con timerosal. La secuenciación de ARN de alto rendimiento de cerebros de ratones con comportamiento autista reveló la alternancia de diversas vías canónicas que involucran el desarrollo neuronal, la función sináptica neuronal y la desregulación del sistema endocrino. Curiosamente, el aumento de las hormonas secretoras de la hipófisis anterior se produjo exclusivamente en ratones machos tratados con timerosal, pero no en hembras, lo que demuestra por primera vez el sesgo de género en la toxicidad del timerosal-mercurio con respecto al sistema endocrino. **Nuestros resultados indican que una dosis más alta de timerosal-mercurio neonatal (20 veces superior a la utilizada en humanos) puede inducir una desregulación sustancial y duradera del neurodesarrollo, la función sináptica y el sistema endocrino, lo que podría ser la causa del comportamiento similar al autismo en ratones.**

43. Cambios neuropatológicos duraderos en el cerebro de ratas después de la administración neonatal intermitente de timerosal.

Folia Neuropathol. 2010;48(4):258-69. Olczak M, Duszczyk M, Mierzejewski P, Wierzba-Bobrowicz T, Majewska MD.

Departamento de Farmacología y Fisiología del Sistema Nervioso, Instituto de Psiquiatría y Neurología, ul. Sobieskiego 9, Varsovia, Polonia.

Abstracto

El timerosal, un organomercurial añadido como conservante a algunas vacunas, es un factor iatrogénico sospechoso de contribuir posiblemente a trastornos del neurodesarrollo pediátrico, incluyendo el autismo. Examinamos los efectos de la administración postnatal temprana de timerosal (cuatro inyecciones im, 12 o 240 µg THIMHg/kg, en los días postnatales 7, 9, 11 y 15) sobre la patología cerebral en ratas Wistar. Se observaron numerosos cambios neuropatológicos en ratas adultas jóvenes que fueron tratadas postnatalmente con timerosal. Estos incluyeron: degeneración isquémica de neuronas y neuronas «oscuras» en la corteza prefrontal y temporal, el hipocampo y el cerebelo, cambios patológicos de los vasos sanguíneos en la corteza temporal, disminución de la reacción de la sinaptofisina en el hipocampo, atrofia de la astrogliosis en el hipocampo y el cerebelo, y reacción positiva de la caspasa-3 en la astrogliosis de Bergmann. **Estos hallazgos documentan los efectos neurotóxicos del timerosal, en dosis equivalentes a las utilizadas en vacunas infantiles o superiores, en el cerebro de ratas en desarrollo, lo que sugiere una probable participación de este mercurio en los trastornos del desarrollo neurológico.**

44. Deterioros conductuales persistentes y alteraciones del sistema dopaminérgico cerebral después de la administración postnatal temprana de timerosal en ratas.

Behav Brain Res. 30 de septiembre de 2011;223(1):107-18. doi:
10.1016/j.bbr.2011.04.026. Publicación electrónica, 28 de abril de 2011.

Olczak M , Duszczuk M , Mierzejewski P , Meyza K , Majewska MD . Departamento de Farmacología y Fisiología del Sistema Nervioso, Instituto de Psiquiatría y Neurología, 02-957 Varsovia, Polonia.

Abstracto

El timerosal organomercurial neurotóxico (THIM), utilizado durante décadas como conservante de vacunas, es un factor sospechoso en la patogénesis de algunos trastornos del neurodesarrollo. Previamente demostramos que la administración neonatal de THIM en dosis equivalentes a las utilizadas en vacunas infantiles o superiores, causa alteraciones duraderas en el sistema opioide cerebral en ratas. Aquí investigamos el tratamiento neonatal con THIM (en dosis de 12, 240, 1440 y 3000 µg Hg/kg) en comportamientos, que se alteran característicamente en el autismo, como la actividad locomotora, la ansiedad, las interacciones sociales, el aprendizaje espacial y en el sistema dopaminérgico cerebral en ratas Wistar de ambos sexos. Las ratas adultas macho y hembra, que fueron expuestas a todo el rango de dosis de THIM durante la vida posnatal temprana, manifestaron deterioros de la actividad locomotora y aumento de la ansiedad/neofobia en la prueba de campo abierto. En animales de ambos sexos tratados con la dosis más alta de THIM, la frecuencia de interacciones prosociales se redujo, mientras que la frecuencia de interacciones asociales/antisociales aumentó en los machos, pero disminuyó en las hembras. El tratamiento neonatal con THIM no afectó significativamente el aprendizaje espacial ni la memoria. Las ratas expuestas a THIM también manifestaron una catalepsia reducida inducida por haloperidol, acompañada de una marcada disminución en la densidad de los receptores D₂ estriatales, medida por tinción inmunohistoquímica, lo que sugiere alteraciones en el sistema dopaminérgico cerebral. Los machos fueron más sensibles que las hembras a algunas acciones neurodisruptivas/neurotóxicas del THIM. **Estos datos documentan que la administración posnatal temprana de THIM causa deterioro neuroconductual duradero y alteraciones neuroquímicas en el cerebro, dependiendo de la dosis y el sexo. Si ocurren cambios similares en niños expuestos a THIM/mercurial, podrían contribuir a trastornos del neurodesarrollo.**

45. Los linfocitos B de una población de niños con trastorno del espectro autista y sus hermanos no afectados muestran hipersensibilidad al timerosal.

J Toxicol. 2013;2013:801517. Publicación electrónica del 9 de junio de 2013.

Sharpe MA, Gist TL, Baskin DS.

Departamento de Neurocirugía, Instituto Neurológico Metodista, Houston, TX.

Abstracto

El papel de las vacunas con timerosal en el desarrollo del trastorno del espectro autista (TEA) ha sido objeto de intenso debate, al igual que la presencia de amalgamas dentales con mercurio y la ingestión de pescado por parte de embarazadas. Estudiamos los efectos del timerosal en la proliferación celular y la función mitocondrial de linfocitos B de individuos con autismo, sus gemelos no autistas y sus hermanos no gemelos. Se examinaron once familias y se compararon con controles emparejados. Se cultivaron células B con niveles crecientes de timerosal y se realizaron diversos ensayos (LDH, XTT, DCFH, etc.) para examinar los efectos en la proliferación celular y la función mitocondrial. Una subpoblación de ocho individuos (4 con TEA, 2 gemelos y 2 hermanos) de cuatro de las familias mostró hipersensibilidad al timerosal, mientras que ninguno de los individuos de control mostró esta respuesta. La concentración de timerosal necesaria para inhibir la proliferación celular en estos individuos fue solo del 40% de la de los controles. Las células hipersensibles al timerosal también presentaron niveles más altos de marcadores de estrés oxidativo, carbonilos proteicos y generación de oxidantes. **Esto sugiere que ciertas personas con un defecto mitocondrial leve podrían ser muy susceptibles a toxinas mitocondriales específicas, como el timerosal, un conservante de vacunas.**

46. El etilmercurio derivado del timerosal es una toxina mitocondrial en los astrocitos humanos: posible papel de la química de Fenton en la oxidación y la rotura del ADNmt.

J Toxicol. 2012; 2012: 373678. Publicado en línea el 28 de junio de 2012. doi:

10.1155/2012/373678

Martyn A. Sharpe, * Andrew D. Livingston y David S. Baskin

Abstracto

El timerosal genera etilmercurio en solución acuosa y se utiliza ampliamente como conservante. Hemos investigado la toxicología del timerosal en astrocitos humanos normales, prestando especial atención a la función mitocondrial y la generación de oxidantes específicos. **Observamos que el etilmercurio no solo inhibe la respiración mitocondrial, lo que provoca una disminución del potencial de membrana en estado estacionario, sino que, simultáneamente con estos fenómenos, aumenta la formación de superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo generados por Fenton/Haber-Weiss. Estos oxidantes aumentan los niveles de aldehídos/cetonas celulares. Además, observamos un aumento de cinco veces en los niveles de bases de ADN mitocondrial dañadas por oxidantes y un aumento en los niveles de mellas y roturas de extremos romos en el ADNmt. Las mitocondrias muy dañadas se caracterizan por presentar potenciales de membrana muy bajos, una mayor producción**

de superóxido/peróxido de hidrógeno y un daño extenso en el ADNmt y las proteínas. Estas mitocondrias parecen haber experimentado una transición de permeabilidad, una observación respaldada por el aumento de cinco veces en la actividad de la caspasa-3 observado después del tratamiento con timerosal.

47. Tiorredoxina: un nuevo marcador diagnóstico independiente en niños con autismo .

Int J Dev Neurosci. 26 de noviembre de 2014. pii: S0736-5748(14)00191-9. doi:

10.1016/j.ijdevneu.2014.11.007.

Zhang QB1, Gao SJ1, Zhao HX2.

Abstracto

FONDO:

El estrés oxidativo aumenta la tiorredoxina sérica (TRX), una proteína reguladora redox con actividad antioxidante reconocida como marcador de estrés oxidativo. El objetivo de este estudio fue evaluar la relevancia clínica de los niveles séricos de TRX en los trastornos del espectro autista (TEA).

MÉTODOS:

Se evaluó el contenido sérico de TRX al ingreso de ochenta pacientes con diagnóstico de TEA y 100 niños con desarrollo normal, de la misma edad y sexo. El TRX se analizó mediante ELISA tipo sándwich en fase sólida, y la gravedad del TEA se evaluó mediante la Escala de Calificación del Autismo Infantil (CARS).

RESULTADOS:

Los resultados indicaron que los niveles séricos medianos de TRX fueron significativamente ($P < 0,0001$) más altos en niños con TEA en comparación con niños con desarrollo típico [17,9 (RIC: 10,7-25,8) ng/ml y 5,5 (3,6-9,2) ng/ml, respectivamente]. Los niveles de TRX aumentaron con el aumento de la gravedad del TEA según lo definido por la puntuación CARS. Después de ajustar para todas las demás covariables posibles, TRX todavía era un marcador de diagnóstico independiente de TEA con un OR ajustado de 1,454 (IC del 95 %, 1,232-1,892; $P < 0,0001$). Con base en la curva ROC (curva característica operativa del receptor), el valor de corte óptimo de los niveles séricos de TRX como indicador para el diagnóstico auxiliar de autismo se proyectó en 10,6 ng/ml. Además, encontramos que un mayor diagnóstico de TEA se asoció con niveles de TRX $\geq 10,6$ ng/ml (OR ajustado 15,31; IC del 95 %: 7,36-31,85) después de ajustar los posibles factores de confusión.

CONCLUSIONES:

Nuestro estudio demostró que los niveles séricos de TRX estaban asociados con el TEA, y los niveles elevados podrían considerarse un nuevo indicador de diagnóstico independiente del TEA.

48. Inhibición del sistema tiorredoxino humano. Mecanismo molecular de la toxicidad del mercurio.

J Biol Chem. 2 de mayo de 2008;283(18):11913-23. doi: 10.1074/jbc.M710133200.

Publicación electrónica 4 de marzo de 2008.

Carvalho CM1, Chew EH, Hashemy SI, Lu J, Holmgren A.

Abstracto

La toxicidad del mercurio mediada por diferentes formas de mercurio es un importante problema de salud; sin embargo, los mecanismos moleculares subyacentes a la toxicidad siguen siendo difíciles de entender.

Analizamos los efectos del cloruro mercúrico (HgCl_2) y el monometilmercurio (MeHg) en las proteínas del sistema tiorredoxina de mamíferos, tiorredoxina reductasa (TrxR) y tiorredoxina (Trx), y del sistema glutarredoxina, glutatión reductasa (GR) y glutarredoxina (Grx). HgCl_2 y MeHg inhibieron TrxR de rata recombinante con valores de CI_{50} de 7,2 y 19,7 nM, respectivamente. La Trx1 humana completamente reducida se unió al mercurio y perdió los cinco tioles libres y la actividad después de la incubación con HgCl_2 o MeHg, pero solo HgCl_2 generó dímeros. El análisis de espectros de masas demostró la unión de 2,5 mol de Hg^{2+} y 5 mol de MeHg(+)/mol de Trx1 con los complejos Hg^{2+} muy fuertes que involucran el sitio activo y los disulfuros estructurales. Se observó inhibición de la actividad de TrxR y Trx en células HeLa y HEK 293 tratadas con HgCl_2 o MeHg. GR fue inhibida por HgCl_2 y MeHg in vitro, pero no se detectó disminución de la actividad de GR en extractos celulares tratados con mercuriales. Grx1 humano mostró una reactividad similar a Trx1 con ambos compuestos mercuriales, con la pérdida de todos los tioles libres y la dimerización de Grx en presencia de HgCl_2 , pero no se observó inhibición de la actividad de Grx en lisados de células HeLa expuestas a mercurio. En general, la inhibición de mercurio fue selectiva hacia el sistema de tiorredoxina. En particular, la notable potencia de los compuestos de mercurio para unirse al selenol-tiol en el sitio activo de TrxR debería ser un mecanismo molecular principal de la toxicidad del mercurio.

49. Efectos del selenito y los agentes quelantes sobre la tiorredoxina reductasa de mamíferos inhibida por mercurio: implicaciones para el tratamiento del envenenamiento por mercurio.

FASEB J. 2011 enero;25(1):370-81. doi: 10.1096/fj.10-157594. Epub 1 de septiembre de 2010.

Carvalho CM1, Lu J, Zhang X, Arnér ES, Holmgren A.

Abstracto

La toxicidad por mercurio es un tema de gran interés en biomedicina debido a sus graves consecuencias y las limitaciones de su tratamiento. El selenito actúa como antagonista de la toxicidad por mercurio, pero el mecanismo molecular de desintoxicación no está claro. La inhibición de la selenoenzima tiorredoxina reductasa (TrxR) es un mecanismo de toxicidad sugerido. En este estudio, demostramos una mayor inhibición de la actividad por compuestos inorgánicos y orgánicos de mercurio en la TrxR reducida por NADPH, en consonancia con la unión del mercurio también al selenoltiol, el sitio activo. Tras el tratamiento con 5 μ M de selenito y NADPH, la TrxR inactivada por HgCl₂ mostró una recuperación casi completa de su actividad. El análisis estructural indicó que el mercurio formó complejos con la TrxR, pero el seleniuro generado por la enzima eliminó el mercurio como seleniuro de mercurio, regenerando los residuos de selenocisteína y cisteína del sitio activo necesarios para la actividad. Los efectos antagónicos sobre la inhibición de TrxR se extendieron a antioxidantes endógenos, como el GSH, y a los agentes quelantes exógenos de uso clínico, como el BAL, el DMPS, el DMSA y el ácido α -lipoico. En consonancia con los resultados in vitro, se observó una recuperación de

Se observó actividad de TrxR y viabilidad celular por selenito en células HEK 293 tratadas con HgCl₂. Estos resultados refuerzan la función de TrxR como diana de los mercuriales y proporcionan el mecanismo del selenito como agente de desintoxicación en caso de intoxicación por mercurio.

50. Asociación serológica del virus del sarampión y del herpesvirus humano-6 con autoanticuerpos cerebrales en el autismo .

Clin Immunol Immunopathol. Octubre de 1998;89(1):105-8.

Singh VK , Lin SX , Yang VC . Facultad de Farmacia, Universidad de Michigan, Ann Arbor, Michigan, 48109-1065, EE. UU.

Abstracto

Considerando una conexión entre la autoinmunidad y el autismo, se han encontrado autoanticuerpos cerebrales contra la proteína básica de mielina (anti-MBP) y la proteína del filamento neuronal-axónico (anti-NAFP) en niños autistas. En este estudio actual, examinamos las asociaciones entre la serología del virus y los autoanticuerpos mediante el análisis simultáneo de anticuerpos contra el virus del sarampión

(sarampión-IgG), anticuerpos contra el virus del herpes humano-6 (HHV-6IgG), anti-MBP y anti-NAFP. Encontramos que los títulos de sarampión-IgG e HHV-6-IgG fueron moderadamente más altos en niños autistas, pero no difirieron significativamente de los controles normales. Además, encontramos que una gran mayoría de sueros autistas con serología positiva para el virus también fueron positivos para autoanticuerpos cerebrales: (i) el 90% de los sueros autistas con sarampión-IgG positivos también fueron positivos para anti-MBP; (ii) El 73 % de los sueros de autistas con IgG positiva para sarampión también fue positivo para anti-NAFP; (iii) El 84 % de los sueros de autistas con IgG positiva para HHV-6 también fue positivo para anti-MBP; y (iv) El 72 % de los sueros de autistas con IgG positiva para HHV-6 también fue positivo para anti-NAFP. **Este estudio es el primero en reportar una asociación entre la serología viral y los autoanticuerpos cerebrales en el autismo; respalda la hipótesis de que una respuesta autoinmune inducida por el virus podría desempeñar un papel causal en el autismo.**

51. Biomarcadores metabólicos de aumento del estrés oxidativo y deterioro de la capacidad de metilación en niños con autismo

Revista Estadounidense de Nutrición Clínica, vol. 80, n.º 6, 1611-1617, diciembre de 2004

Departamento de Pediatría, Universidad de Arkansas para Ciencias Médicas y el Instituto de Investigación del Hospital Infantil de Arkansas

Abstracto

Antecedentes: El autismo es un trastorno complejo del neurodesarrollo que suele presentarse en la primera infancia y que se cree que está influenciado por factores genéticos y ambientales. Si bien el metabolismo anormal de la metionina y la homocisteína se ha asociado con otras enfermedades neurológicas, estas vías no se han evaluado en personas con autismo.

Objetivo: El propósito de este estudio fue evaluar las concentraciones plasmáticas de metabolitos en las vías de transmetilación y transulfuración de metionina en niños diagnosticados con autismo.

Diseño: Se midieron las concentraciones plasmáticas de metionina, S-adenosilmetionina (SAM), S-adenosilhomocisteína (SAH), adenosina, homocisteína, cistationina, cisteína y glutatión oxidado y reducido en 20 niños con autismo y en 33 niños control. Debido al perfil metabólico anormal, se inició un ensayo de intervención nutricional dirigida con ácido fólico, betaína y metilcobalamina en un subgrupo de niños con autismo.

Resultados: En comparación con el grupo control, los niños con autismo presentaron concentraciones plasmáticas basales significativamente menores de metionina, SAM, homocisteína, cistationina, cisteína y glutatión total, así como concentraciones significativamente mayores de SAH, adenosina y glutatión oxidado. Este perfil metabólico es consistente con una capacidad de metilación reducida (ratio significativamente menor de SAM a SAH) y un mayor estrés oxidativo (ratio redox significativamente menor de glutatión reducido a glutatión oxidado) en niños con autismo. El ensayo de intervención fue eficaz para normalizar el desequilibrio metabólico en los niños con autismo.

Conclusiones: **Una mayor vulnerabilidad al estrés oxidativo y una menor capacidad de metilación pueden contribuir al desarrollo y manifestación clínica del autismo .**

52. Clasificación y predicción del comportamiento adaptativo de niños con trastorno del espectro autista basada en el análisis de datos multivariados de marcadores de estrés oxidativo y metilación del ADN.

Daniel P. Howsmon, Uwe Kruger, Stepan Melnyk, S. Jill James, Juergen Hahn

Publicado: 16 de marzo de 2017, <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005385>

Daniel P. Howsmon

Afiliaciones Departamento de Ingeniería Química y Biológica, Rensselaer

Instituto Politécnico, Troy, Nueva York, Estados Unidos de América, Centro para

Biología y Estudios Interdisciplinarios, Instituto Politécnico Rensselaer, Troy, Nueva York, Estados Unidos

Logotipo de ORCID <http://orcid.org/0000-0002-7177-1342>

Uwe Kruger

Afiliación Departamento de Ingeniería Biomédica, Politécnico Rensselaer

Instituto, Troy, Nueva York, Estados Unidos de América

Logotipo de ORCID <http://orcid.org/0000-0001-5664-9499>

Stepán Melnyk

Departamento de Afiliación de Pediatría, Universidad de Arkansas para Ciencias Médicas,

Little Rock, Arkansas, Estados Unidos de América

S. Jill James

Departamento de Afiliación de Pediatría, Universidad de Arkansas para Ciencias Médicas, Little Rock, Arkansas, Estados Unidos de América

Jürgen Hahn

Correo electrónico: hahnj@rpi.edu

Afiliaciones Departamento de Ingeniería Química y Biológica, Rensselaer

Instituto Politécnico, Troy, Nueva York, Estados Unidos de América, Centro para

Biología y Estudios Interdisciplinarios, Instituto Politécnico Rensselaer,

Troy, Nueva York, Estados Unidos de América, Departamento de Ciencias Biomédicas

Ingeniería, Instituto Politécnico Rensselaer, Troy, Nueva York, Estados Unidos de América

Abstracto

El número de casos diagnosticados de Trastornos del Espectro Autista (TEA) ha aumentado drásticamente en las últimas cuatro décadas; sin embargo, todavía hay un debate considerable con respecto a la fisiopatología subyacente del TEA. Esta falta de conocimiento biológico restringe los diagnósticos que se realizan con base en observaciones conductuales y herramientas psicométricas. Sin embargo, las mediciones fisiológicas deben respaldar estos diagnósticos conductuales en el futuro para permitir diagnósticos más tempranos y precisos. **Avanzando hacia este objetivo de incorporar datos bioquímicos en el diagnóstico del TEA, este documento analiza las mediciones de las concentraciones de metabolitos del metabolismo de un carbono dependiente del folato y las vías de transulfuración tomadas de muestras de sangre de 83 participantes con TEA y 76 pares neurotípicos de la misma edad** . El análisis discriminante de Fisher permite la clasificación multivariada de los participantes como en el espectro o neurotípicos, lo que **da como resultado que el 96,1% de todos los participantes neurotípicos se identifiquen correctamente como tales, mientras que aún se identifica correctamente al 97,6% de la cohorte de TEA** . Además, se utilizan mínimos cuadrados parciales de kernel para predecir la conducta adaptativa, medida mediante la puntuación compuesta de conducta adaptativa de Vineland. La medición de cinco metabolitos de las vías fue suficiente para predecir la puntuación de Vineland con un R^2 de 0,45 tras la validación cruzada. Este nivel de precisión para la clasificación y la predicción de la gravedad supera con creces cualquier otro enfoque en este campo y constituye un sólido indicador de que los metabolitos considerados están

estrechamente correlacionados con el diagnóstico de TEA, además de que el análisis estadístico utilizado ofrece un enorme potencial para extraer información importante de conjuntos de datos bioquímicos complejos.

53. Cribado neonatal del autismo: en búsqueda de biomarcadores candidatos.

Biomarca Med. Abril de 2013; 7 (2): 247-60. doi: 10.2217/bmm.12.108.

Mizejewski GJ1, Lindau-Shepard B, Paso KA.

División de Medicina Traslacional, Centro Wadsworth, Departamento de Salud del Estado de Nueva York, PO Box 509, Albany, NY 12201 0509, EE. UU.

Abstracto

FONDO:

El trastorno del espectro autista (TEA) abarca una amplia gama de trastornos del neurodesarrollo que se caracterizan por deficiencias en la interacción social, el lenguaje, la comunicación y la diversidad de intereses. El autismo suele diagnosticarse en niños de 35 años mediante características conductuales; por lo tanto, un diagnóstico poco después del nacimiento sería beneficioso para iniciar el tratamiento de forma temprana.

APUNTAR:

Este estudio retrospectivo buscó identificar a los recién nacidos en riesgo de TEA utilizando muestras de sangre en un inmunoensayo.

MATERIALES Y MÉTODOS:

El presente estudio utilizó muestras congeladas de niños con TEA diagnosticados entre los 15 y los 36 meses de edad. Las muestras de recién nacidos y los controles se analizaron mediante inmunoensayo en un sistema multiplex que incluía 90 biomarcadores séricos y se sometieron a análisis estadístico.

RESULTADOS:

Se encontraron tres conjuntos de cinco biomarcadores asociados con el TEA que diferían de los grupos control. Posteriormente, se analizó la asociación de los 15 biomarcadores candidatos con el TEA.

CONCLUSIÓN:

Este estudio determinó que un panel de 15 biomarcadores seleccionados estadísticamente discriminó con éxito a los presuntos recién nacidos con riesgo de TEA de aquellos controles no afectados.

Extracto:

La GST [glutación S-transferasa] es un biomarcador metabólico directamente asociado con el TEA. El producto génico humano de la GST constituye una proteína candidata de susceptibilidad debido a su distribución tisular y su papel en el estrés oxidativo y el metabolismo de la metionina, que provocan daño y muerte neuronal .

“ Los resultados de un estudio reciente demostraron además que los niveles de glutación, glutación total y actividad de GST fueron significativamente menores en pacientes autistas en comparación con los sujetos de control; sin embargo, los niveles de homocisteína, tiorredoxina reductasa y peroxidoxina fueron notablemente más altos ” .

“ Se sabe que los niños autistas con trastornos metabólicos muestran actividades metabólicas reducidas de GST, cisteína, glutación y metionina, que están asociadas con la transmetilación y transulfatación de metionina ” .

54. Porfirinas urinarias alteradas y exposición al mercurio como biomarcadores de la gravedad del autismo en niños egipcios con trastorno del espectro autista.

Metab Brain Dis **31** , 1419–1426 (2016). <https://doi.org/10.1007/s11011-0169870-6>

Eman M. Khaled, Nagwa A. Meguid, Geir Bjørklund, Amr Gouda, Mohamed H.

Bahary, Adel Hashish, Nermin M. Sallam, Salvatore Chirumbolo y Mona A. ElBana

Abstracto

El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno complejo del neurodesarrollo que afecta el desarrollo social, comunicativo y conductual. Evidencia reciente apoyó pero también cuestionó el papel hipotético de los compuestos que contienen mercurio (Hg) como contribuyentes al desarrollo del TEA. Alteraciones específicas en la excreción urinaria de catabolitos de anillo que contienen porfirinas se han asociado con la exposición al Hg en pacientes con TEA. En el presente estudio, se evaluó el nivel de porfirinas urinarias, como biomarcadores de toxicidad por Hg en niños con TEA, y se exploró más a fondo su correlación con la gravedad del comportamiento autista. Un total de 100 niños fueron inscritos en el presente estudio. Se clasificaron en tres grupos: niños con TEA (40), controles sanos (40) y hermanos sanos de los niños con TEA (20). Los niños con TEA fueron diagnosticados utilizando las pruebas DSM-IV-TR, ADI-R y CARS. Las porfirinas urinarias se evaluaron dentro de los tres grupos mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), después de la evaluación plasmática de mercurio (Hg) y plomo (Pb) en los mismos grupos. **Los resultados mostraron que los niños con TEA tenían niveles significativamente más altos de Hg , Pb y las porfirinas pentacarboxiporfirina, coproporfirina, precoproporfirina, uroporfirinas y**

hexacarboxiporfirina en comparación con los controles sanos y los hermanos sanos de los niños con TEA. Sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en el nivel de heptacarboxiporfirina entre los tres grupos, mientras que se observó una correlación positiva significativa entre los niveles de coproporfirina y precoproporfirina y la gravedad del autismo. **Las madres de niños con TEA mostraron un mayor porcentaje de restauraciones de amalgama dental en comparación con las madres de controles sanos, lo que sugiere que los altos niveles de Hg en niños con TEA pueden estar relacionados con la mayor exposición al Hg de la amalgama dental materna durante el embarazo y la lactancia.** Los resultados mostraron que los niños con TEA del presente estudio presentaron niveles elevados de Hg y Pb en sangre en comparación con los niños sanos de control, lo que indica que un metabolismo alterado de las porfirinas podría interferir con la patología asociada al fenotipo neurológico autista. **El presente estudio indica que la coproporfirina y la precoproporfirina podrían utilizarse como posibles biomarcadores de la exposición a metales pesados y la gravedad del autismo en niños con TEA.**

55. Porfirinuria en el trastorno autista infantil: implicaciones para la toxicidad ambiental
Toxicología y Farmacología Aplicada 214 (2006) 99 – 108, Recibido el 13 de febrero de 2006; revisado el 23 de marzo de 2006; aceptado el 5 de abril de 2006

Robert Natafa, Corinne Skorupkab, Lorene Ametb, Alain Lama, Anthea

Springbettc y Richard Lathed, Laboratoire Philippe Auguste, París, Francia, Asociación ARIANE, Clichy, Francia, Departamento de Estadística, Instituto Roslin, Roslin, Reino Unido, Pieta Research,

Este nuevo estudio francés utiliza una medición nueva y sofisticada de la toxicidad ambiental mediante la evaluación de los niveles de porfirinas en niños autistas. Proporciona evidencia clara e inequívoca de que los niños con trastornos del espectro autista presentan mayor toxicidad que sus pares neurotípicos.

Extracto: «Los niveles de coproporfirina estaban elevados en niños con trastorno autista en comparación con los grupos de control... la elevación fue significativa. Estos datos implican toxicidad ambiental en el trastorno autista infantil».

Abstracto

Para abordar una posible contribución ambiental al autismo, llevamos a cabo un estudio retrospectivo sobre los niveles urinarios de porfirina, un biomarcador de toxicidad ambiental, en 269 niños con trastornos del neurodesarrollo y relacionados remitidos a una clínica de París (2002-2004), incluidos 106 con trastorno autista. Los niveles urinarios de porfirina determinados por cromatografía líquida de alta resolución se

compararon entre los grupos de diagnóstico, incluidos los grupos de control interno y externo. Los niveles de coproporfirina estaban elevados en los niños con trastorno autista en relación con los grupos de control. La elevación se mantuvo en la normalización para la edad o para un metabolito de la vía del hemo de control (uroporfirina) en las mismas muestras. La elevación fue significativa ($P < 0,001$). Los niveles de porfirina no cambiaron en el trastorno de Asperger, lo que lo distingue del trastorno autista. La molécula atípica precoproporfirina, un indicador específico de toxicidad por metales pesados, también estaba elevada en el trastorno autista ($P < 0,001$), pero no significativamente en el síndrome de Asperger. Un subgrupo con trastorno autista recibió tratamiento con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) oral para la eliminación de metales pesados. Tras la administración de DMSA, se observó una disminución significativa ($p = 0,002$) en la excreción urinaria de porfirinas. **Estos datos sugieren que la toxicidad ambiental puede estar relacionada con el trastorno autista infantil.**

56. Una investigación de la porfirinuria en niños australianos con autismo.

Revista de toxicología y salud ambiental, Parte A, 71: 1403–1405, 2008 Copyright © Taylor & Francis Group, LLCISSN: 1528-7394 impreso / 1087-2620 en línea DOI: 10.1080/15287390802271723

Austin DW, Shandley K.

Iniciativa de Bioinvestigación sobre Autismo de Swinburne (SABRI), Facultad de Ciencias Sociales y de la Vida, Universidad Tecnológica de Swinburne, Melbourne, Australia.

daustin@swin.edu.au

Abstracto

Dos estudios recientes, de Francia (Nataf et al., 2006) y Estados Unidos (Geier y Geier, 2007), identificaron perfiles urinarios atípicos de porfirinas en niños con un trastorno del espectro autista (TEA). Estos perfiles sirven como una medida indirecta de la toxicidad ambiental en general, y la toxicidad del mercurio (Hg) en particular, siendo esta última una variable propuesta como mecanismo causal del TEA (Bernard et al., 2001; Mutter et al., 2005). Para examinar si este fenómeno ocurrió en una muestra de niños australianos con TEA, se realizó un análisis de los perfiles urinarios de porfirinas. Se evidenció una tendencia consistente en los niveles anormales de porfirinas cuando se compararon los datos con los informados previamente en la literatura. Los resultados sugieren que la exposición a tóxicos ambientales altera la síntesis del hemo. **Tres estudios independientes de tres continentes han demostrado ahora que la porfirinuria es concomitante con el TEA, y que el Hg puede ser un xenobiótico probable para producir perfiles de porfirinas de esta naturaleza.**

57. Porfirinuria en niños coreanos con autismo: correlación con el estrés oxidativo.

J Toxicol Environ Health A. 2010;73(10):701-10. doi:

10.1080/15287391003614000.

Youn SI¹, Jin SH, Kim SH, Lim S.

Departamento de Ciencias Médicas Básicas del Este, Escuela de Posgrado, Universidad KyungHee, Seúl, República de Corea.

Abstracto

El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo que se cree que está asociado con la exposición a metales pesados, especialmente mercurio (Hg), y se caracteriza por alteraciones en la eliminación de metales. Diversos estudios correlacionaron una carga corporal elevada de metales pesados con el diagnóstico de TEA, como lo demuestra el aumento de los niveles urinarios de porfirinas en los pacientes. También se determinaron los niveles urinarios de porfirinas en pacientes coreanos diagnosticados con TEA (n = 65) que acudieron a la Clínica Medicinal AK Eastern en Kangnam-gu, Seúl, entre junio de 2007 y septiembre de 2007.

2008, en comparación con controles (n = 9) residentes de la misma zona, mediante pruebas de laboratorio con Metamatrix (aprobadas por CLIA). Además, también se analizaron los ácidos orgánicos urinarios como indicadores de desintoxicación hepática/estrés oxidativo en pacientes con TEA. Se observaron aumentos significativos en los pacientes con TEA para porfirinas, pentacarboxiporfirina, precoproporfirina, coproporfirinas y porfirinas totales. Se observaron correlaciones significativas entre los marcadores de desintoxicación hepática/estrés oxidativo y las porfirinas urinarias. **De acuerdo con los datos publicados, los presentes resultados demostraron que la medición de porfirinas sirve como una herramienta fiable para el diagnóstico de la afectación de metales pesados en el TEA.**

58. Desacoplamiento de la señalización de calcio mediada por ATP y secreción desregulada de IL-6 en células dendríticas por timerosal nanomolar

Environ Health Perspect. Julio de 2006; 114(7): 1083–1091. Publicado en línea el 21 de marzo de 2006. doi: 10.1289/ehp.8881

Samuel R. Goth, Ruth A. Chu Jeffrey P. Gregg

1. Instituto Nacional de Ciencias de la Salud Ambiental Centro para Niños

Salud ambiental

- Departamento de Biociencias Moleculares Veterinarias y
- Departamento de Patología Médica, Universidad de California-Davis, Davis, California, EE. UU.
- Instituto MIND (Investigación Médica de Trastornos del Neurodesarrollo),

Universidad de California–Davis, Sacramento, California, EE. UU.

Abstracto

Las células dendríticas (CD), un tipo celular poco común y ampliamente distribuido en el soma, son potentes células presentadoras de antígenos que inician respuestas inmunitarias primarias. Las CD dependen del estado redox intracelular y de las señales de calcio (Ca^{2+}) para su correcto desarrollo y funcionamiento, pero la relación entre estos dos sistemas de señalización no está clara. El timerosal (THI) es un mercurial utilizado para conservar vacunas y productos de consumo, y se utiliza experimentalmente para inducir la liberación de Ca^{2+} de los depósitos microsomales. Analizamos las respuestas de Ca^{2+} mediadas por trifosfato de adenosina (ATP) de CD expuestas transitoriamente a THI nanomolar. Los análisis transcripcionales e inmunocitoquímicos muestran que las CD inmaduras mieloides murinas (CDI) y las CD maduras (CDM) expresan los canales de Ca^{2+} del receptor de inositol 1,4,5-trifosfato (IP3R) y del receptor de rianodina (RyR), dianas conocidas de THI. Los IDC expresan la isoforma RyR1 en una distribución puntiforme que es más densa cerca de las membranas plasmáticas y dentro de los procesos dendríticos, mientras que los IP3R se distribuyen de forma más general. RyR1 regula positiva y negativamente la señalización purinérgica porque el bloqueo de rianodina (Ry) a) reclutó un 80 % más de respondedores de ATP, b) acortó los transitorios de Ca^{2+} mediados por ATP > 2 veces y c) produjo un aumento retardado y persistente (≥ 2 veces) en el Ca^{2+} basal. THI (100 nM, 5 min) reclutó más respondedores de ATP, acortó el transitorio de Ca^{2+} mediado por ATP ($\geq 1,4$ veces) y produjo un aumento retardado (≥ 3 veces) en el Ca^{2+} basal, imitando a Ry. THI y Ry, en combinación, produjeron efectos aditivos que llevaron al desacoplamiento de las señales de IP3R y RyR1. El THI alteró la secreción de interleucina-6 mediada por ATP, aumentando inicialmente la tasa de secreción de citocinas, pero suprimiéndola en general en las células dendríticas. **Las células dendríticas son extremadamente sensibles al timerosal, y un mecanismo implica la disociación de la regulación positiva y negativa de las señales de Ca^{2+} , aportada por RyR1.**

Extracto: «Nuestros hallazgos de que las DC expresan principalmente el complejo del canal RyR1 y que este complejo no está acoplado por niveles muy bajos de THI con secreción desregulada de IL-6 plantean preguntas intrigantes sobre una base molecular para la desregulación inmunológica y el posible papel del complejo RyR1 en la susceptibilidad genética del sistema inmunológico al mercurio.»

59. Las frecuencias de células dendríticas mieloides aumentan en niños con trastorno del espectro autista y se asocian con el volumen de la amígdala y las conductas repetitivas.

Brain Behav Immun. Julio de 2013; 31: 69–75. doi:10.1016/j.bbi.2012.10.006.

Elizabeth Breecea, b, Brian Paciottib, Christine Wu Nordahlb, c, Sally Ozonoffb, c, Judy A. Van de Waterb, d, Sally J. Rogersb, c, David Amaralb, c, Paul

Madera de fresno

1. Departamento de Microbiología Médica e Inmunología, Universidad de California, Davis, EE. UU.
2. El Instituto MIND, Universidad de California, Davis, EE. UU.
3. Departamento de Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento, Universidad de California, Davis, EE. UU.
4. División de Reumatología, Alergia e Inmunología Clínica, Universidad de California, Davis, EE. UU.

Abstracto

La fisiopatología del trastorno del espectro autista (TEA) aún no se conoce; sin embargo, estudios sugieren que la disfunción del sistema inmunitario afecta a muchos niños con TEA. Cada vez hay más evidencia que apunta a la disfunción del sistema inmunitario innato, incluyendo la activación de la microglía y los macrófagos perivasculares, el aumento de las citocinas/quimiocinas inflamatorias en el tejido cerebral y el LCR, y la función anormal de los monocitos periféricos. Las células dendríticas son actores clave en la inmunidad innata y desempeñan funciones importantes en la fagocitosis de patógenos o desechos, la presentación de antígenos, la activación de linfocitos T vírgenes, la inducción de tolerancia y la producción de citocinas/quimiocinas. En este estudio, evaluamos las frecuencias circulantes de células dendríticas mieloides (definidas como Lin-1-BDCA1+CD11c+ y

Lin-1-BDCA3+CD123-) y células dendríticas plasmocitoides (Lin-

1-BDCA2+CD123+ o Lin-1-BDCA4+ CD11c-) en 57 niños con TEA y 29 controles con desarrollo típico de la misma edad, todos ellos inscritos como parte del Proyecto del Fenoma del Autismo (APP). Se compararon las frecuencias de células dendríticas y las asociaciones con la evaluación del comportamiento y las mediciones de MRI del volumen de la amígdala en los mismos participantes. Las frecuencias de células dendríticas mieloides aumentaron significativamente en niños con TEA en comparación con los controles con desarrollo típico ($p < 0,03$). Las frecuencias elevadas de células dendríticas mieloides se asociaron positivamente con el agrandamiento anormal de la

amígdala derecha e izquierda, la gravedad de los síntomas gastrointestinales y el aumento de las conductas repetitivas. Las frecuencias de células dendríticas plasmocitoides también se asociaron con los volúmenes de la amígdala, así como con la regresión del desarrollo en niños con TEA. **Las células dendríticas desempeñan un papel fundamental en la modulación de la respuesta inmunitaria, y las diferencias en su frecuencia o función pueden provocar disfunción inmunitaria en niños con TEA. Estos datos implican aún más a las células inmunitarias innatas en la compleja fisiopatología del TEA.**

60. Comparación de los niveles de mercurio en sangre y cerebro en monos bebés expuestos a metilmercurio o vacunas que contienen timerosal. Environmental Health Perspectives, agosto de 2005.

Thomas Burbacher, PhD [Universidad de Washington].

Este estudio demuestra clara e inequívocamente que el etilmercurio, el tipo de mercurio presente en las vacunas, no solo llega al cerebro, sino que deja el doble de mercurio inorgánico que el metilmercurio, el tipo de mercurio presente en el pescado. El metilmercurio (mercurio orgánico) tiene una vida media en el cerebro que se mide en días (Rice), mientras que el timerosal (mercurio orgánico), una vez en el cerebro, se convierte en mercurio inorgánico a tasas mucho mayores, y el mercurio inorgánico tiene una vida media en el cerebro que se mide en años y décadas (Rooney). Este trabajo es innovador porque se sabe poco sobre el etilmercurio, y muchas autoridades sanitarias han afirmado que el mercurio presente en las vacunas es el «tipo seguro». Este estudio también constituye una enérgica crítica a la recomendación del Instituto de Medicina de 2004 de no seguir investigando la conexión entre el mercurio y el autismo.

Extracto: «Una revisión del IOM publicada recientemente (IOM 2004) parece haber abandonado la recomendación anterior [de estudiar el mercurio y el autismo], así como el objetivo de la Academia Americana de Pediatría [de eliminar el mercurio de las vacunas]. Este enfoque es difícil de comprender, dado nuestro limitado conocimiento actual sobre la toxicocinética y la neurotoxicidad del timerosal en el desarrollo, un compuesto que se ha inyectado (y se seguirá inyectando) a millones de recién nacidos y bebés».

Extracto: “La proporción promedio de distribución de Hg total entre el cerebro y la sangre en el grupo tratado con timerosal fue ligeramente mayor que en el grupo tratado con MeHg ($3,5 \pm 0,5$ frente a $2,5 \pm 0,3$; prueba t, $p = 0,11$). **Por lo tanto, la proporción de concentración de Hg entre el cerebro y la sangre establecida para MeHg subestimaré la cantidad de Hg en el cerebro tras la exposición al timerosal ” .**

Abstracto

El timerosal es un conservante que se ha utilizado en la fabricación de vacunas desde la década de 1930. Los informes han indicado que los bebés pueden recibir etilmercurio (en forma de timerosal) en o por encima de las directrices de la Agencia de Protección Ambiental de los EE. UU. para la exposición al metilmercurio, dependiendo de las vacunaciones exactas, el calendario y el tamaño del bebé. En este estudio, comparamos la disposición sistémica y la distribución cerebral del mercurio total e inorgánico en monos bebés después de la exposición al timerosal con aquellos expuestos al MeHg. Los monos fueron expuestos a MeHg (a través de una sonda oral) o vacunas que contenían timerosal (a través de una inyección intramuscular) al nacer y a las 1, 2 y 3 semanas de edad. Los niveles totales de Hg en sangre se determinaron 2, 4 y 7 días después de cada exposición. Los niveles totales e inorgánicos de Hg en el cerebro se evaluaron 2, 4, 7 o 28 días después de la última exposición. La vida media inicial y terminal del Hg en sangre tras la exposición al timerosal fue de 2,1 y 8,6 días, respectivamente, significativamente más corta que la vida media de eliminación del Hg tras la exposición al MeHg, de 21,5 días. Las concentraciones cerebrales de Hg total fueron significativamente menores, aproximadamente tres veces, en los monos expuestos al timerosal en comparación con los lactantes de MeHg, mientras que la relación media de concentración cerebro-sangre fue ligeramente superior en los monos expuestos al timerosal ($3,5 \pm 0,5$ frente a $2,5 \pm 0,3$). **Un porcentaje mayor del Hg total en el cerebro se encontraba en forma de Hg inorgánico en los monos expuestos al timerosal (34 % frente a 7 %).** Los resultados indican que el MeHg no constituye una referencia adecuada para la evaluación del riesgo de la exposición al Hg derivado del timerosal. Es necesario conocer la toxicocinética y la toxicidad del timerosal durante el desarrollo para poder evaluar de forma significativa los efectos de las vacunas que lo contienen. Palabras clave: distribución cerebral y sanguínea, vida media de eliminación, etilmercurio, crías de primates no humanos, metilmercurio, timerosal.

61. Mercurio y autismo: ¿evidencia en aumento?

Neuro Endocrinol Lett. Octubre de 2005;26(5):439-46.

Joachim Mutter 1, Johannes Naumann, Rainer Schneider, Harald Walach, Boyd Haley

1 Instituto de Medicina Ambiental y Epidemiología Hospitalaria, Hospital Universitario de Friburgo, Alemania.

PMID: 16264412

Abstracto

Se desconocen las causas del autismo y los trastornos del neurodesarrollo. Parece que intervienen factores de riesgo genéticos y ambientales. Debido al aumento observado en el autismo en las últimas décadas, que coincide con la exposición acumulada al

mercurio, se propuso que el autismo podría estar causado en parte por el mercurio. Revisamos la evidencia que respalda esta propuesta. Varios estudios epidemiológicos no lograron encontrar una correlación entre la exposición al mercurio a través del timerosal, un conservante utilizado en vacunas, y el riesgo de autismo. Recientemente, se descubrió que los niños autistas tuvieron una mayor exposición al mercurio durante el embarazo debido a la amalgama dental materna y a las inyecciones de inmunoglobulina con timerosal. Se planteó la hipótesis de que los niños con autismo tienen una capacidad de desintoxicación reducida debido a un polimorfismo genético. In vitro, los niveles de mercurio y timerosal encontrados varios días después de la vacunación inhiben la metionina sintetasa (MS) en un 50 %. **El funcionamiento normal de la MS es crucial en los pasos bioquímicos necesarios para el desarrollo cerebral, la atención y la producción de glutatión, un importante agente antioxidante y desintoxicante. Dosis repetidas de timerosal provocan deterioro neuroconductual en ratones susceptibles a enfermedades autoinmunes, aumento del estrés oxidativo y disminución de los niveles intracelulares de glutatión in vitro. Posteriormente, los niños autistas presentan niveles significativamente menores de glutatión reducido. Los tratamientos prometedores para el autismo incluyen la desintoxicación del mercurio y la suplementación de metabolitos deficientes.**

62 El tiempo de retención del mercurio inorgánico en el cerebro: una revisión sistemática de los

Toxicol Appl Pharmacol. 1 de febrero de 2014;274(3):425-35. doi:

10.1016/j.taap.2013.12.011. Publicación electrónica del 22 de diciembre de 2013.

Rooney J.P.

Unidad Académica de Neurología, Instituto de Ciencias Biomédicas Trinity, Trinity College, 152-160 Pearse Street, Dublín 2, Irlanda. Dirección electrónica: jrooney@rcsi.ie.

Abstracto

Los informes de estudios de casos humanos indican una vida media para el mercurio inorgánico en el cerebro en el orden de años, contradiciendo estudios de radioisótopos más antiguos que estimaban vidas medias en el orden de semanas a meses de duración. Este estudio revisa sistemáticamente la evidencia disponible sobre el tiempo de retención del mercurio inorgánico en humanos y primates para comprender mejor esta evidencia contradictoria. Se utilizó una amplia estrategia de búsqueda para capturar 16,539 resúmenes en la base de datos Pubmed. Los resúmenes se filtraron para incluir solo los tipos de estudios que contenían información relevante. Se identificaron 131 estudios de interés. Solo 1 estudio de primates realizó una estimación numérica para la vida media del mercurio inorgánico (227-540 días). Dieciocho casos de

intoxicación por mercurio humano fueron seguidos a largo plazo, incluida la autopsia. Las concentraciones de mercurio inorgánico en el cerebro al momento de la muerte fueron consistentes con una vida media de varios años o más. Se encontraron 5 estudios de radionucleótidos, uno de los cuales estimó la vida media en la cabeza (21 días). Esta estimación a veces se ha malinterpretado como equivalente a la vida media cerebral, lo que ignora varios factores de confusión, incluida la vida media radiactiva limitada y la desintegración radiactiva de los tejidos circundantes, incluida la sangre circulante. Ningún estudio de cohorte de autopsias estimó una vida media para el mercurio inorgánico, aunque algunos notaron bioacumulación de mercurio en el cerebro con la edad. Los estudios de modelado proporcionaron algunas estimaciones extremas (69 días frente a 22 años). Las estimaciones de los estudios de modelado parecen sensibles a los supuestos del modelo; sin embargo, las predicciones basadas en una vida media larga (27,4 años) son consistentes con los hallazgos de la autopsia. En resumen, las estimaciones más cortas de la vida media no están respaldadas por evidencia de estudios en animales, estudios de casos humanos o estudios de modelado basados en supuestos apropiados. **La evidencia de dichos estudios apunta a una vida media del mercurio inorgánico en cerebros humanos de varios años a varias décadas.** Este hallazgo tiene implicaciones importantes para el modelado farmacocinético del mercurio y, potencialmente, para la toxicología regulatoria del mercurio.

63. Toxicidad inducida por alquilmercurio: múltiples mecanismos de acción .

En: de Voogt, P. (eds) Revisiones de contaminación ambiental y toxicología, vol. 240. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/398_2016_1

Risher JF, Tucker P.

División de Toxicología y Ciencias de la Salud Humana, Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades, 1600 Clifton Road (MS F-58), Atlanta, GA, 30333, EE. UU.

Abstracto

Existen diversos mecanismos por los cuales los compuestos de alquilmercurio causan efectos tóxicos en el organismo. En conjunto, los estudios publicados revelan similitudes entre los mecanismos de acción tóxica de los compuestos monoalquilmercuriales metilmercurio (MeHg) y etilmercurio (EtHg). Este artículo resume algunos estudios sobre estos mecanismos de acción para facilitar la comprensión de los diversos efectos de los alquilmercuriales en el cuerpo humano. Se presentan y comparan las similitudes en los mecanismos de toxicidad del MeHg y el EtHg. **Es probable que la diferencia en la toxicidad manifiesta del MeHg y el EtHg se deba a las diferencias en la exposición, el metabolismo y la eliminación del organismo, más que a diferencias en los mecanismos de acción entre ambos.**

Ceremonias:

Resumen y conclusiones

Existen muchas similitudes/comunes en los mecanismos de acción tóxica del metilmercurio y el etilmercurio (del timerosal)... Las pruebas de la similitud de los diversos mecanismos de toxicidad incluyen lo siguiente:

- Tanto el MeHg como el EtHg se unen al aminoácido cisteína (Clarkson 1995; Wu et al. 2008)...
- Ambos disminuyen la actividad del glutatión, proporcionando así menos protección contra el estrés oxidativo causado por MeHg y EtHg (Carocci et al. 2014; Ndountse y Chan (2008); Choi et al. 1996; Franco et al. 2006; Mori et al. 2007; Muller et al. 2001; Ndountse y Chan 2008; Wu et al. 2008)...
- Ambos alteran la homeostasis del glutamato (Farina et al. 2003a, b; Manfroi et al. 2004; Mutkus et al. 2005; Yin et al. 2007).
- Ambos causan estrés oxidativo/creación de ROS (Dreiem y Seegal 2007; Garg y Chang 2006; Myhre et al. 2003; Sharpe et al. 2012; Yin et al. 2007)...
- Ambos causan efectos sobre la unión del receptor/liberación de neurotransmisores que involucran a uno o más transmisores (Basu et al. 2008; Coccini et al. 2000; Cooper et al. 2003; Fonfria et al. 2001; Ida-Eto et al. 2011; Ndountse y Chan 2008; Yuan y Atchison 2003).
- Ambos causan daños al ADN o perjudican la síntesis de ADN (Burke et al. 2006; Sharpe et al. 2012; Wu et al. 2008).
- Autismo y clostridium tetani

Hipótesis Médicas, Volumen 51, Número 2, Agosto de 1998, Páginas 133-144,
[https://doi.org/10.1016/S0306-9877\(98\)90107-4](https://doi.org/10.1016/S0306-9877(98)90107-4)

Recibido el 10 de octubre de 1996, aceptado el 13 de mayo de 1997, disponible en línea el 23 de junio de 2004.

Abstracto

El autismo es una discapacidad grave del desarrollo que se cree que tiene múltiples etiologías. Este artículo describe la posibilidad de que una infección tetánica crónica subaguda del tracto intestinal sea la causa subyacente de los síntomas de autismo observados en algunas personas.

Un porcentaje significativo de personas con autismo tiene antecedentes de uso extensivo de antibióticos. Los antibióticos orales alteran significativamente la microbiota intestinal protectora, creando un entorno favorable para la colonización de patógenos oportunistas. Clostridium tetani es un bacilo anaeróbico ubicuo que produce

una potente neurotoxina. La colonización intestinal por *C. tetani* y la consiguiente liberación de neurotoxina se han demostrado en animales de laboratorio alimentados con células vegetativas. El nervio vago es capaz de transportar la neurotoxina tetánica (TeNT) y proporciona una vía de ascenso desde el tracto intestinal hasta el SNC. Esta vía evita los sitios de unión preferenciales normales de la TeNT en la médula espinal, por lo que los síntomas de una infección típica de tétanos no son evidentes. Una vez en el cerebro, la TeNT interrumpe la liberación de neurotransmisores mediante la escisión proteolítica de la sinaptobrevina, una proteína de la membrana de las vesículas sinápticas. Esta inhibición de la liberación de neurotransmisores explicaría una amplia variedad de déficits conductuales evidentes en el autismo. Animales de laboratorio a los que se les inyectó TeNT en el cerebro han exhibido muchos de estos comportamientos. Algunos niños con autismo también han mostrado una reducción significativa de los comportamientos estereotipados al ser tratados con antimicrobianos eficaces contra los clostridios intestinales.

Consideradas como secuelas de una infección tetánica crónica subaguda, muchas de las extrañas anomalías del autismo tienen una base lógica. Se incluye una revisión de casos atípicos de tétanos y estrategias para comprobar la validez de la hipótesis de este artículo.

Vulnerabilidad de las células de Purkinje y autismo: una posible conexión etiológica

Brain Dev. 2003 septiembre;25(6):377-82. doi: 10.1016/s0387-7604(03)00056-1.

Janet Kinnear Kern 1

1 Departamento de Psiquiatría, Centro Médico de la Universidad del Suroeste de Texas en Dallas, St. Paul Professional Building I, 5959 Harry Hines Boulevard, Suite 520, Dallas, TX 75390-9101, EE. UU.

Abstracto

El autismo es un trastorno neurológico de etiología desconocida. Se desconoce el inicio del crecimiento y desarrollo anormales en el cerebro. Los expertos en autismo creen que el inicio es prenatal, antes de las 30 semanas de gestación. **Sin embargo, el autismo abarca una población heterogénea, ya que los padres informan que su hijo fue anormal desde el nacimiento o que su desarrollo fue normal hasta algún tiempo después del nacimiento, momento en el que el niño comenzó a experimentar regresión o deterioro. Informes anecdóticos sugieren que algunos niños con autismo presentan enfermedades o eventos clínicos significativos antes del desarrollo de síntomas autistas. Es posible que estos niños se vuelvan autistas por muerte neuronal o daño cerebral en algún momento después del nacimiento como resultado de una lesión. Esta**

teoría se sustenta en que la pérdida marcada de células de Purkinje, el hallazgo más consistente en el trastorno autista, puede ser resultado de una lesión. La evidencia sugiere que las células de Purkinje son selectivamente vulnerables. Este artículo analiza la teoría de que la vulnerabilidad selectiva de las células de Purkinje...

Las células de Purkinje podrían desempeñar un papel en la etiología del autismo, lo que sugiere que una dirección futura en la investigación sobre el autismo podría ser investigar la posibilidad de que la pérdida de neuronas por agresiones sea una causa del autismo. También se presentan los resultados de una pequeña encuesta piloto.

64 La neurobiología del autismo

Patología cerebral, volumen 17, número 4, 4 de octubre de 2007, páginas V-VI, 347-480

Carlos A. Pardo^{1,2}; Charles G. Eberhart²

Departamentos de ¹Neurología y ²Patología,

Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, Baltimore, Maryland.

Abstracto

La mejora de las pruebas clínicas nos permite clasificar con mayor precisión los trastornos del espectro autista y diagnosticarlos a edades más tempranas. Esto plantea la posibilidad de intervenciones terapéuticas más tempranas y potencialmente más efectivas. Sin embargo, para aprovechar al máximo esta oportunidad, será necesario comprender mejor los cambios neurobiológicos subyacentes a este devastador grupo de trastornos del desarrollo. Cada vez es más evidente que la trayectoria normal del neurodesarrollo se altera en el autismo, con aberraciones en el crecimiento cerebral, los patrones neuronales y la conectividad cortical. Los cambios en la estructura y función de las sinapsis y las dendritas también se han relacionado estrechamente con la patología del autismo mediante estudios morfológicos, genéticos y de modelado animal. Finalmente, es probable que los factores ambientales interactúen con el perfil genético subyacente y fomenten la heterogeneidad clínica observada en los trastornos del espectro autista. En esta revisión, intentamos vincular las vías moleculares alteradas en el autismo con los cambios clínicos y del neurodesarrollo que caracterizan la enfermedad. Nos centramos en moléculas de señalización como la neurotrofina, la reelina, el PTEN y el factor de crecimiento hepatocitario; neurotransmisores como la serotonina y el glutamato; y proteínas sinápticas como la neurexina, SHANK y la neuroligina. **También analizamos la evidencia que implica el estrés oxidativo, la activación neuroglial y la neuroinmunidad en el autismo.**

Extracto:

El estrés oxidativo es otra posible causa de la pérdida de células de Purkinje y otros cambios neuroanatómicos descritos en cerebros autistas (revisado en (37, 113)). El estrés oxidativo ocurre cuando los niveles de especies reactivas de oxígeno exceden las capacidades antioxidantes de una célula, lo que a menudo conduce a la muerte celular. Debido a sus altas demandas de oxígeno y su limitada capacidad antioxidante, se cree que el cerebro es relativamente vulnerable al estrés oxidativo (111). Varios estudios han mostrado niveles reducidos de antioxidantes como la superóxido dismutasa, la transferrina y la ceruloplasmina en la sangre o el suero de pacientes con TEA (38, 108, 222). También se han documentado elevaciones significativas en los perfiles de biomarcadores que indican un mayor estrés oxidativo, como el aumento de la peroxidación lipídica, en el autismo (38, 107,

229). Curiosamente, en un informe, las alteraciones en las proteínas antioxidantes se vincularon específicamente con el autismo regresivo, lo que sugiere un efecto ambiental posnatal (38). Los polimorfismos en los genes de las vías metabólicas podrían contribuir al aumento del estrés oxidativo en el autismo (108). También se ha informado de un aumento de los productos finales de la glicación avanzada tanto en el tejido cerebral como en el suero de pacientes autistas, un cambio que también puede provocar un mayor daño oxidativo (23,110).

67. El endofenotipo metabólico y los genotipos relacionados están asociados con el estrés oxidativo en niños con autismo.

Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 5 de diciembre de 2006;141B(8):947-56.

James SJ1, Melnyk S, Jernigan S, Cleves MA, Halsted CH, Wong DH, Cutler P, Bock K, Boris M, Bradstreet JJ, Baker SM, Gaylor DW.

Departamento de Pediatría, Universidad de Arkansas para Ciencias Médicas, Arkansas

Instituto de Investigación del Hospital Infantil, Little Rock, Arkansas

Abstracto

El autismo es un trastorno del neurodesarrollo definido conductualmente, generalmente diagnosticado en la primera infancia, que se caracteriza por deterioro en la comunicación recíproca y el habla, conductas repetitivas y aislamiento social. Aunque se cree que intervienen factores genéticos y ambientales, ninguno ha sido identificado de forma reproducible. El fenotipo metabólico de un individuo refleja la influencia de factores endógenos y exógenos en el genotipo. Como tal, proporciona una ventana a través de la cual se puede observar el impacto interactivo de los genes y el entorno e identificar los factores de susceptibilidad relevantes. Aunque el metabolismo anormal de la metionina se ha asociado con otros trastornos neurológicos, estas vías y

polimorfismos relacionados no se han evaluado en niños autistas. Se midieron los niveles plasmáticos de metabolitos en las vías de transmetilación y transulfuración de la metionina en 80 niños autistas y 73 niños control. Además, se evaluaron variantes polimórficas comunes que se sabe que modulan estas vías metabólicas en 360 niños autistas y 205 controles. **Los resultados metabólicos indicaron que la metionina plasmática y la proporción de S-adenosilmetionina (SAM) a S-adenosilhomocisteína (SAH), un indicador de la capacidad de metilación, disminuyeron significativamente en los niños autistas en comparación con los controles de la misma edad. Además, los niveles plasmáticos de cisteína y glutatión, y la proporción de glutatión reducido a oxidado, un indicador de la capacidad antioxidante y la homeostasis redox, disminuyeron significativamente. Se encontraron diferencias en la frecuencia alélica y/o interacciones gen-gen significativas para genes relevantes que codifican el transportador de folato reducido (RFC 80G > A), la transcobalamina II (TCN2 776G > C) y la catecol-O-metiltransferasa (COMT 472G > A).**

metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR 677C > T y 1298A > C) y glutatión-S-transferasa (GST M1). Proponemos que una mayor vulnerabilidad al estrés oxidativo (endógeno o ambiental) podría contribuir al desarrollo y las manifestaciones clínicas del autismo.

68. Niveles de mercurio en el cerebro y los tejidos después de la exposición crónica al metilmercurio en el mono.

J Toxicol Environ Salud. 1989;27(2):189-98.

Arroz DC

División de Investigación Toxicológica, División de Protección de la Salud, Salud y Bienestar, Ottawa, Ontario, Canadá.

Abstracto

Las vidas medias estimadas del mercurio después de la exposición al metilmercurio en humanos son de 52 a 93 días para todo el cuerpo y de 49 a 164 días para la sangre. En su revisión más reciente de 1980, la Organización Mundial de la Salud concluyó que no había evidencia que sugiriera que la vida media cerebral difiriera de la vida media corporal completa. En el presente estudio, se administró a monas (*Macaca fascicularis*) dosis de 10, 25 o 50 microgramos/kg.d de mercurio como cloruro de metilmercurio durante al menos 1,7 años. Se interrumpió la dosificación y se determinó que la vida media en sangre era de aproximadamente 14 días. Aproximadamente 230 días después del cese de la dosificación, se sacrificaron los monos y se determinaron los niveles

totales de mercurio en órganos y regiones cerebrales. Un mono que murió mientras aún recibía la dosis tenía niveles de mercurio en el cerebro tres veces más altos que los niveles en sangre.

Se realizaron cálculos teóricos asumiendo ratios cerebro-sangre en estado estacionario de 3, 5 o 10. Los niveles de mercurio en el cerebro fueron al menos tres órdenes de magnitud superiores a los previstos al suponer que la vida media en el cerebro es la misma que en la sangre. Las vidas medias estimadas en el cerebro oscilaron entre 56 (ratio cerebro-sangre de 3) y 38 (ratio cerebro-sangre de 10) días. Además, se observó una diferencia dosis-dependiente en las vidas medias de algunas regiones cerebrales. **Estos datos indican claramente que la vida media en el cerebro es considerablemente mayor que la vida media en la sangre en el mono bajo condiciones de dosificación crónica.**

69. Trastornos del neurodesarrollo tras vacunas que contienen timerosal: una breve comunicación

Exp Biol Med (Maywood). Junio de 2003;228(6):660-4. doi:

10.1177/153537020322800603.

Mark R. Geier 1, David A. Geier

Los Centros Genéticos de América, Silver Spring, Maryland 20905, EE.UU.

Abstracto

Inicialmente, éramos muy escépticos respecto a que las diferencias en las concentraciones de timerosal en las vacunas tuvieran algún efecto en la tasa de incidencia de trastornos del neurodesarrollo tras la vacunación infantil. Este estudio presenta la primera evidencia epidemiológica, basada en decenas de millones de dosis de vacunas administradas en Estados Unidos, que asocia el aumento del timerosal de vacunas con trastornos del neurodesarrollo. Específicamente, un análisis de la **base de datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de Vacunas (VAERS) mostró aumentos estadísticos en la tasa de incidencia de autismo (riesgo relativo [RR] = 6,0)**, retraso mental (RR = 6,1) y trastornos del habla (RR = 2,2) después de las vacunas contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular (DTaP) que contienen timerosal en comparación con las vacunas DTaP sin timerosal. La proporción hombre/mujer indicó que el autismo (1,7) y los trastornos del habla (2,3) se informaron más en hombres que en mujeres después de las vacunas DTaP que contienen timerosal, mientras que el retraso mental (1,2) se informó de manera más uniforme entre los receptores de la vacuna hombres y mujeres. Se emplearon controles para determinar si había sesgos en los datos, pero no se encontró ninguno. Se determinó que se reportaron reacciones

adversas generales en poblaciones de edad similar después de las vacunaciones DTaP con timerosal ($2,4 \pm 3,2$ años) y DTaP sin timerosal ($2,1 \pm 2,8$ años). Las reacciones adversas agudas de control, como muertes (RR = 1,0), vasculitis (RR = 1,2) y convulsiones (RR

= 1,6), visitas a urgencias (RR = 1,4), reacciones adversas totales (RR = 1,4) y gastroenteritis (RR = 1,1) se notificaron de forma similar tras la administración de las vacunas DTaP con timerosal y sin timerosal. **Se observó una asociación entre los trastornos del desarrollo neurológico y las vacunas DTaP con timerosal**, pero se requieren estudios adicionales para confirmar y ampliar este estudio.

70. Impacto de los factores ambientales en la prevalencia del trastorno autista después de 1979

Revista de Salud Pública y Epidemiología. Vol. 6(9), págs. 271-286, septiembre de 2014. Recibido el 13 de mayo de 2014; Aceptado el 9 de julio de 2014. DOI:

10.5897/JPHE2014.0649

Theresa A. Deisher*, Ngoc V. Doan, Angelica Omaiye, Kumiko Koyama y Sarah Bwabye

Instituto Farmacéutico Sound Choice, 1749 Dexter Ave N, Seattle, WA 98109, EE. UU.

Abstracto

El objetivo de este estudio fue investigar un factor ambiental previamente pasado por alto, introducido universalmente, contaminantes fetales y retrovirales en vacunas infantiles, ausentes antes de los puntos de cambio (CPs) en la prevalencia del trastorno autista (TA) con evidencia posterior de dosis-efecto y mecanismos de acción patológicos conocidos. Estudio de cohorte basado en población mundial se utilizó para el diseño de este estudio. Se utilizaron los entornos de Estados Unidos, Australia Occidental, Reino Unido y Dinamarca. Todos los bebés nacidos vivos que posteriormente desarrollaron trastorno autista dados a luz después del 1 de enero de 1970, cuya información redactada de vacunación y diagnóstico de trastorno autista está disponible públicamente en bases de datos mantenidas por el Gobierno Federal de los EE. UU., Australia Occidental, el Reino Unido y Dinamarca. Los nacidos vivos, agrupados por edad del padre, fueron de los EE. UU. y Australia. Los niños vacunados con vacunas MMRII, varicela y hepatitis A variaban de 19 a 35 meses de edad en el momento de la vacunación. Los puntos de cambio del año de nacimiento del trastorno autista se identificaron como 1980.9, 1988.4 y 1996 para los EE. UU., 1987 para el Reino Unido, 1990.4 para Australia Occidental y 1987.5 para Dinamarca. Los puntos de cambio en estos países correspondieron a la introducción o al aumento de dosis de vacunas fabricadas con líneas celulares fetales humanas, mientras que no se encontró relación

entre la edad paterna o las revisiones del Manual Diagnóstico y Estadístico (DSM) y el diagnóstico de trastorno autista. Además, la regresión lineal reveló que la cobertura de inmunización contra la varicela y la hepatitis A se correlacionó significativamente con los casos de trastorno autista. Se utilizó el software R para calcular los puntos de cambio. Los años de los puntos de cambio del trastorno autista coinciden con la introducción de vacunas fabricadas con líneas celulares fetales humanas, que contienen contaminantes fetales y retrovirales, en los regímenes de vacunación infantil. Este patrón se repitió en los EE. UU., el Reino Unido, Australia Occidental y Dinamarca. Por lo tanto, la creciente prevalencia del trastorno autista está directamente relacionada con las vacunas fabricadas utilizando células fetales humanas. El aumento de la edad paterna y las revisiones del DSM no se relacionaron con el aumento de la prevalencia del trastorno autista.

71. Interacción entre la activación de la glía y la formación de estrés oxidativo en la exposición al fluoruro y al aluminio .

Fisiopatología. Marzo de 2015;22(1):39-48. doi: 10.1016/j.pathophys.2014.12.001. Publicación electrónica, 13 de diciembre de 2014.

Akinrinade ID1, Memudu AE2, Ogundele OM3, Ajetunmobi OI4.

FONDO:

La formación de estrés oxidativo es fundamental en la acción de los agentes ambientales que desencadenan la activación de las células gliales y la neuroinflamación para estimular los mecanismos compensatorios destinados a restaurar la homeostasis.

APUNTAR:

Este estudio pretende demostrar la interacción del fluoruro (F) y el aluminio (Al) en el metabolismo cerebral. En concreto, revela cómo el estrés oxidativo afecta la activación de los astrocitos (GFAP), media las respuestas proinflamatorias (microglía y linfocitos B: CD68 y CD20, respectivamente) y muestra el patrón de peroxidación lipídica en el cerebro tras el tratamiento con fluoruro y/o aluminio in vivo.

MÉTODO:

Ratas Wistar macho adultas fueron tratadas con dosis bajas y altas de fluoruro, aluminio o una combinación de fluoruro y aluminio durante 30 días. El grupo control recibió agua destilada durante el tratamiento. Se prepararon homogenizados de sangre y tejido cerebral para el análisis colorimétrico de biomarcadores de estrés [malonaldehído (MDA) y superóxido dismutasa (SOD)]. El análisis posterior incluyó la

inmunodetección de astrocitos (anti-GFAP), microglia (anti-CD68) y linfocitos B (anti-CD20) en secciones coronales de la corteza prefrontal mediante inmunohistoquímica de recuperación de antígenos.

RESULTADO Y CONCLUSIÓN:

Los tratamientos con aluminio, fluoruro y una combinación de fluoruro y aluminio provocaron un aumento en los productos de peroxidación lipídica cerebral y la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS). De igual manera, se observó un aumento en la activación glial y la respuesta inflamatoria en estos grupos en comparación con el grupo control. El estrés oxidativo indujo la activación glial (GFAP) y aumentó la expresión de linfocitos B (CD20). Esto también se correspondió con el grado de daño tisular y peroxidación lipídica observados. **En conjunto, los resultados sugieren una estrecha relación entre la neuroinflamación por estrés oxidativo y la degeneración en la toxicidad por fluoruro y aluminio.**

72. Aumento del número de glía reactiva en la corteza visual de *Macaca fascicularis* tras la exposición subclínica a largo plazo al metilmercurio.

Toxicol Appl Pharmacol, diciembre de 1994;129(2):196-206. doi: 10.1006/taap.1994.1244.

Charleston JS, Bolender RP, Mottet NK, Body RL, Vahter ME, Burbacher TM.,

Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Washington

Abstracto

Se ha estimado el número de neuronas, astrocitos, glía reactiva, oligodendrocitos, endotelios y pericitos en la corteza del surco calcarino de hembras adultas de *Macaca fascicularis* tras una exposición subclínica prolongada a metilmercurio (MeHg) y cloruro mercúrico (mercurio inorgánico; IHg) mediante la técnica de estereología con fraccionador de volumen óptico. Cuatro grupos de monos fueron expuestos a MeHg (50 microgramos de Hg/kg de peso corporal/día) por vía oral durante 6, 12, 18 y 12 meses, seguidos de 6 meses sin exposición (grupo de aclaramiento). A un quinto grupo de monos se le administró IHg (como HgCl₂; 200 microgramos de Hg/kg de peso corporal/día) mediante infusión intravenosa a velocidad constante a través de un catéter permanente durante 3 meses. La glía reactiva mostró un aumento significativo en número para cada grupo de tratamiento, aumentando 72% en los grupos expuestos a MeHg de 6 meses, 152% en los de 12 meses y 120% en los de 18 meses, y el número de glía reactiva en el grupo de aclaramiento permaneció elevado (89%). El grupo expuesto a IHg mostró un aumento de 165% en el número de glía reactiva. El grupo expuesto a IHg y el grupo de aclaramiento tuvieron niveles bajos de MeHg presentes dentro del tejido;

sin embargo, el nivel de IHg estaba elevado en ambos grupos. **Estos resultados sugieren que el IHg puede ser responsable del aumento de la glía reactiva** . Todos los demás tipos de células, incluidas las neuronas, no mostraron cambios significativos en número en el nivel de exposición y las duraciones prescritas. Se discuten las identidades de las células gliales reactivas y las implicaciones para la función a largo plazo y la supervivencia de las neuronas debido a los cambios en la población glial después de la exposición subclínica a largo plazo al mercurio.

73. Niveles elevados de anticuerpos contra el sarampión en niños con autismo.

Pediatr Neurol. 2003 Abr;28(4):292-4. doi: 10.1016/s0887-8994(02)00627-6.

Vijendra K Singh 1, Ryan L Jensen

Departamento de Biología y Centro de Biotecnología, Universidad Estatal de Utah, Logan, Utah, EE.UU.

Abstracto

La autoinmunidad inducida por virus puede desempeñar un papel causal en el autismo. Para examinar el vínculo etiológico de los virus en este trastorno cerebral, realizamos un estudio serológico del virus del sarampión, el virus de las paperas y el virus de la rubéola. Los anticuerpos virales se midieron mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas en el suero de niños autistas, niños normales y hermanos de niños autistas. El nivel de anticuerpos contra el sarampión, pero no los anticuerpos contra las paperas o la rubéola, fue significativamente mayor en los niños autistas en comparación con los niños normales ($P = 0,003$) o los hermanos de niños autistas ($P < 0 = 0,0001$). Además, la inmunotransferencia del virus de la vacuna contra el sarampión reveló que el anticuerpo estaba dirigido contra una proteína de aproximadamente 74 kd de peso molecular. El anticuerpo contra este antígeno se encontró en el 83% de los niños autistas, pero no en los niños normales ni en los hermanos de niños autistas. **Por lo tanto, los niños autistas tienen una respuesta hiperinmune al virus del sarampión, que en ausencia de un tipo salvaje de infección de sarampión podría ser un signo de una reacción inmune anormal a la cepa de la vacuna o de una reactivación del virus.**

74. Expresión fenotípica del trastorno autista autoinmune (TAA): un subconjunto importante del autismo

Ann Clin Psychiatry. 2009 julio-septiembre;21(3):148-61.

Vijendra K. Singh 1

Centro Internacional de Investigación del Estado Cerebral, Scottsdale, AZ 85260, EE. UU.

vj1000s@yahoo.com

Abstracto

Antecedentes: El autismo causa problemas neurológicos incapacitantes en niños que duran toda la vida. El autor de este artículo planteó previamente la hipótesis de que el autismo podría ser causado por una autoinmunidad cerebral, posiblemente desencadenada por una infección viral. Este artículo resume los hallazgos de laboratorio hasta la fecha, además de nuevos datos que respaldan la patogénesis autoinmune del autismo.

Métodos: Se analizaron marcadores autoinmunes en el suero de niños autistas y normales, así como en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de algunos niños autistas. Las pruebas de laboratorio incluyeron el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas y el ensayo de inmunotransferencia de proteínas.

Resultados: La autoinmunidad se demostró mediante la presencia de autoanticuerpos cerebrales, serología viral anormal, anticuerpos cerebrales y virales en el LCR, una correlación positiva entre los autoanticuerpos cerebrales y la serología viral, niveles elevados de citocinas proinflamatorias y reactantes de fase aguda, y una respuesta positiva a la inmunoterapia. Muchos niños autistas albergaban autoanticuerpos contra la proteína básica de mielina cerebral y niveles elevados de anticuerpos contra el virus del sarampión y la vacuna triple vírica (MMR). El sarampión podría estar etiológicamente vinculado al autismo porque los anticuerpos contra el sarampión y la MMR (un marcador viral) se correlacionaron positivamente con los autoanticuerpos cerebrales (un marcador autoinmune), características destacadas que caracterizan la patología autoinmune en el autismo. Los niños autistas también mostraron niveles elevados de reactantes de fase aguda, un marcador de inflamación sistémica.

Conclusiones: **La evidencia científica respalda con bastante credibilidad nuestra hipótesis autoinmune, lo que lleva a la identificación del trastorno autista autoinmune (TAA) como un subtipo importante del autismo.** El TAA puede identificarse mediante pruebas inmunológicas para determinar problemas inmunitarios antes de administrar inmunoterapia. El autor ha propuesto un modelo neuroautoinmune (NAI) especulativo para el autismo, en el que la autoinmunidad inducida por virus es clave. Esta última debería ser el objetivo de la inmunoterapia para ayudar a los niños con autismo.

75. Modelado de la interacción entre neuronas y astrocitos en el autismo utilizando células madre pluripotentes inducidas humanas

Psiquiatría Biológica, disponible en línea el 3 de octubre de 2017

Fabiele Baldino Russo, Beatriz Camille Freitas, Graciela Conceição Pignatari,

Isabella Rodrigues Fernandes, Jonathan Sebat, Alysson Renato Muotri, Patricia Cristina Baleeiro Beltrão-Braga

Departamento de Microbiología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Departamento de Pediatría/Rady Children's Hospital San Diego, Departamento de Medicina Celular y Molecular, Programa de Células Madre, Universidad de California San Diego, Facultad de Medicina Diego, Consorcio Sanford de Medicina Regenerativa, La Jolla, CA, EE. UU.

Departamento de Psiquiatría, Medicina Celular y Molecular, Universidad de California, San Diego, La Jolla, CA 92093, USA

Departamento de Obstetricia, Facultad de Artes, Ciencias y Humanidades, Universidad de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Recibido el 12 de septiembre de 2016, revisado el 14 de agosto de 2017, aceptado el 17 de septiembre de 2017,

Abstracto

Fondo

Los Trastornos del Espectro Autista (TEA) son trastornos del neurodesarrollo con etiología incierta y causas genéticas imprecisas. El objetivo principal de este trabajo fue investigar la conectividad neuronal y la interacción entre neuronas y astrocitos en personas con TEA no sindrómico mediante células madre pluripotentes inducidas (iPSC).

Métodos

Nuestras iPSC se derivaron de una cohorte clínicamente bien caracterizada de tres individuos con TEA no sindrómicos, con comportamientos comunes, y tres controles, con dos clones cada uno. Generamos cultivos neuronales mixtos analizando la sinaptogénesis y la actividad neuronal mediante una plataforma de matriz multielectrodo (MEA). Además, utilizando una población enriquecida de astrocitos, investigamos su papel en el mantenimiento neuronal.

Resultados

Nuestros resultados revelaron que las neuronas derivadas de TEA presentaron una disminución significativa en la expresión génica sináptica, los niveles de proteína y la liberación del neurotransmisor glutamato, lo que redujo la tasa de descarga espontánea. Basándonos en experimentos de cocultivo, observamos que los astrocitos derivados de TEA interferían con el desarrollo neuronal adecuado. Por el contrario, los astrocitos derivados de control recuperaron el fenotipo neuronal morfológico y los defectos de sinaptogénesis de los cocultivos neuronales de TEA. Además, tras identificar la secreción de IL-6 por los astrocitos en nuestros individuos con TEA como posible causa de los defectos neuronales, logramos aumentar la sinaptogénesis mediante el bloqueo de los niveles de IL-6.

Conclusiones

Nuestros hallazgos revelan la contribución de los astrocitos al fenotipo neuronal y confirman estudios previos que vinculan la IL-6 con el autismo, lo que sugiere posibles nuevas vías terapéuticas para un subtipo de personas con TEA. Este es el primer informe que demuestra que las disfunciones gliales podrían contribuir a la fisiopatología del autismo no sindrómico mediante el uso de tecnología de modelado de enfermedades con iPSC.

76. Activación neuroglial y neuroinflamación en el cerebro de pacientes con autismo

Ann Neurol, enero de 2005; 57 (1): 67-81. doi: 10.1002/ana.20315.

Diana L. Vargas, MD, Universidad Johns Hopkins.

Abstracto

El autismo es un trastorno del neurodesarrollo que se caracteriza por dificultades en la comunicación y la interacción social, y puede estar acompañado de retraso mental y epilepsia. Su causa sigue siendo desconocida, a pesar de la evidencia de que factores genéticos, ambientales e inmunológicos podrían influir en su patogénesis. Para investigar si los mecanismos inmunomediados intervienen en la patogénesis del autismo, utilizamos inmunocitoquímica, matrices de proteínas de citocinas y ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas para estudiar tejidos cerebrales y líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes autistas. Determinamos la magnitud de las reacciones neurogliales e inflamatorias, así como sus perfiles de expresión de citocinas. Se utilizaron tejidos cerebrales del cerebelo, la región mediofrontal y el giro cingulado, obtenidos en autopsias de 11 pacientes con autismo, para estudios morfológicos. Se utilizaron tejidos frescos congelados de siete pacientes y LCR de seis pacientes autistas vivos para el perfil de proteínas de citocinas. Demostramos un proceso neuroinflamatorio activo en la corteza cerebral, la sustancia blanca y, en particular, en el cerebelo de pacientes autistas. Los estudios inmunocitoquímicos mostraron una

marcada activación de la microglía y la astrogía, y el perfil de citocinas indicó que la proteína quimioatrayente de macrófagos (MCP-1) y el factor de crecimiento tumoral beta-1, derivados de la neuroglía, fueron las citocinas más prevalentes en el tejido cerebral. El LCR mostró un perfil proinflamatorio único de citocinas, incluyendo un marcado aumento de MCP-1. Nuestros hallazgos indican que las reacciones neuroinmunes innatas desempeñan un papel patogénico en una proporción indefinida de pacientes con autismo, lo que sugiere que futuras terapias podrían implicar la modificación de las respuestas neurogliales en el cerebro.

Extracto: « **Debido a que este proceso neuroinflamatorio parece estar asociado con un mecanismo continuo y crónico de disfunción del SNC, las posibles intervenciones terapéuticas deberían centrarse en el control de sus efectos perjudiciales y, por lo tanto, modificar eventualmente el curso clínico del autismo** ».

Aluminio en el tejido cerebral en el autismo

Revista de oligoelementos en medicina y biología, volumen 46, marzo de 2018, páginas 76-82

Matthew Mold, Dorcas Umar, Andrew King, Christopher Exley,

El Centro Birchall, Laboratorios Lennard-Jones, Universidad de Keele, Staffordshire, ST5 5BG, Reino Unido

Ciencias de la Vida, Universidad de Keele, Staffordshire, ST5 5BG, Reino Unido

Departamento de Neuropatología Clínica, Kings College Hospital, Londres, SE5 9RS, Reino Unido

26 de noviembre de 2017

Abstracto

El trastorno del espectro autista es un trastorno del neurodesarrollo de etiología desconocida. Se sugiere que involucra tanto la susceptibilidad genética como los factores ambientales, incluyendo en estos últimos las toxinas ambientales. La exposición humana a la toxina ambiental aluminio se ha relacionado, aunque tentativamente, con el trastorno del espectro autista. En este trabajo hemos utilizado la espectrometría de absorción atómica en horno de grafito calentado transversalmente para medir, por primera vez, el contenido de aluminio del tejido cerebral de donantes con diagnóstico de autismo. También hemos utilizado un fluor selectivo de aluminio para identificar aluminio en el tejido cerebral mediante microscopía de fluorescencia. El

contenido de aluminio del tejido cerebral en el autismo fue sistemáticamente alto. La media (desviación estándar) del contenido de aluminio en los 5 individuos para cada lóbulo fue de 3,82 (5,42), 2,30 (2,00), 2,79 (4,05) y 3,82 (5,17) $\mu\text{g/g}$ de peso seco.

para los lóbulos occipital, frontal, temporal y parietal respectivamente. **Estos son algunos de los valores más altos de aluminio en tejido cerebral humano registrados hasta ahora y uno tiene que preguntarse por qué, por ejemplo, el contenido de aluminio del lóbulo occipital de un niño de 15 años sería de 8,74 (11,59) $\mu\text{g/g}$ de peso seco.** Se utilizó microscopía de fluorescencia selectiva de aluminio para identificar aluminio en tejido cerebral en 10 donantes. **Si bien el aluminio se visualizó asociado con neuronas, parecía estar presente intracelularmente en células similares a la microglía y otras células inflamatorias no neuronales en las meninges, la vasculatura, la materia gris y blanca. La preeminencia del aluminio intracelular asociado con células no neuronales fue una observación destacada en el tejido cerebral del autismo y puede ofrecer pistas sobre el origen del aluminio cerebral, así como un posible papel en el trastorno del espectro autista.**

Activación microglial y aumento de la densidad microglial observada en la corteza prefrontal dorsolateral en el autismo .

Biol Psychiatry. 15 de agosto de 2010;68(4):368-76. doi:
10.1016/j.biopsych.2010.05.024.

Morgan JT1, Chana G, Pardo CA, Achim C, Semendeferi K, Buckwalter J, Courchesne E, Everall IP.

Departamento de Neurociencia, Facultad de Medicina, Universidad de California, San Diego

FONDO:

En el trastorno del desarrollo neurológico, el autismo, se han descrito diversas anomalías neuroinmunes. Sin embargo, se desconoce si el volumen o la densidad microglial somal se alteran en la corteza y si alguna alteración está asociada con la edad u otras posibles covariables.

MÉTODOS:

Microglia en secciones de la corteza prefrontal dorsolateral de

Se visualizaron casos masculinos no macrocéfalos con autismo (n = 13) y casos control (n = 9) mediante inmunohistoquímica con la molécula adaptadora de unión a calcio ionizado 1. Además de la evaluación neuropatológica, se estimó

estereológicamente la densidad celular microglial mediante un fraccionador óptico y se cuantificó el volumen somal promedio mediante un nucleador isotrópico.

RESULTADOS:

La microglía se activó notablemente en 5 de 13 casos de autismo, incluyendo 2 de 3 menores de 6 años, y se activó marginalmente en otros 4 de 13 casos. Las alteraciones morfológicas incluyeron agrandamiento somal, retracción y engrosamiento de las apófisis, y extensión de los filopodios desde las apófisis. El volumen somal microglial promedio aumentó significativamente en la sustancia blanca ($p = 0,013$), con una tendencia en la sustancia gris ($p = 0,098$). La densidad celular microglial aumentó en la sustancia gris ($p = 0,002$).

La historia de convulsiones no influyó en ninguna medida de activación.

CONCLUSIONES:

El perfil de activación descrito representa una alteración neuropatológica en una fracción considerable de casos de autismo. Dada su presencia temprana, la activación microglial puede desempeñar un papel central en la patogénesis del autismo en una proporción sustancial de pacientes. Alternativamente, la activación puede representar una respuesta del sistema neuroinmune innato a alteraciones sinápticas, neuronales o de la red neuronal, o reflejar anomalías genéticas o ambientales que afectan a múltiples poblaciones celulares.

79. El análisis del transcriptoma revela una desregulación de los genes de la respuesta inmune innata y de los genes dependientes de la actividad neuronal en el autismo.

Nature Communications 5, número de artículo: 5748 doi:10.1038/ncomms6748

Recibido el 28 de septiembre de 2014 Aceptado el 3 de noviembre de 2014 Publicado el 10 de diciembre de 2014

Departamento de Medicina, Instituto McKusick-Nathans de Medicina Genética, Johns Facultad de Medicina de la Universidad Hopkins, Baltimore, Maryland 21205, EE. UU.

Simone Gupta, Shannon E. Ellis, Foram N. Ashar, Anna Moes, Joel S. Bader y Dan E. Arking

Departamento de Ingeniería Biomédica, Facultad de Ingeniería de la Universidad Johns Hopkins

Medicina, Baltimore, Maryland 21205, EE. UU.

Joel S. Bader y Jianan Zhan

Departamento de Neurología, Universidad de Alabama en Birmingham, Birmingham,
Alabama 35294, EE. UU.

Andrew B. West

Abstracto

Estudios recientes sobre la variación genómica asociada al autismo han sugerido la existencia de una heterogeneidad extrema. La transcriptómica a gran escala debería complementar estos resultados para identificar las vías moleculares fundamentales que subyacen al autismo. En este trabajo, presentamos los resultados de un proyecto de secuenciación de ARN a gran escala, utilizando cerebros autistas y de control con regiones coincidentes para identificar genes neuronales y microgliales con una desregulación robusta en el cerebro cortical autista. **Cabe destacar que un módulo de expresión génica correspondiente a los estados de activación de M2 en la microglía presenta una correlación negativa con un módulo neuronal expresado diferencialmente, lo que implica respuestas microgliales desreguladas en conjunción con genes neuronales alterados dependientes de la actividad en cerebros autistas.** Estas observaciones proporcionan vías y genes candidatos que resaltan la interacción entre la inmunidad innata y la actividad neuronal en la etiología del autismo.

80. El aluminio nanomolar induce la expresión de genes proinflamatorios y proapoptóticos en células cerebrales humanas en cultivo primario.

J Inorg Biochem. Septiembre de 2005;99(9):1895-8.

Lukiw WJ1, Percy ME, Kruck TP.

Centro de Excelencia en Neurociencia y Departamento de Oftalmología, Luisiana

Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad Estatal, 2020 Gravier Street, Suite 8B8,
Nueva

Orleans, LA 70112-2272, EE. UU. wlukiw@lsuhsc.edu

Abstracto

El aluminio, el metal neurotóxico más abundante en nuestra biosfera, se ha relacionado con la etiología de varios trastornos neurodegenerativos, incluida la enfermedad de Alzheimer (EA). Para comprender mejor la influencia del aluminio en la expresión génica, examinamos los niveles totales de ARN mensajero en células neuronales humanas no transformadas expuestas a 100 nanomolar de sulfato de aluminio mediante microarreglos de ADN de alta densidad que analizan la expresión de cada gen humano. Los datos preliminares indican que, de los niveles de expresión génica más alterados,

17/24 (70,8%) de los genes afectados por el aluminio y 7/8 (87,5%) de los genes inducidos por el aluminio presentan patrones de expresión similares a los observados en la EA. Los siete genes que se encontraron significativamente sobreexpresados por el aluminio codifican elementos de señalización proinflamatorios o proapoptóticos, incluyendo subunidades de NF- κ B, precursor de interleucina-1 β , fosfolipasa A2 citosólica, ciclooxigenasa-2, proteína precursora de beta-amiloide y DAXX, una proteína reguladora conocida por inducir apoptosis y reprimir la transcripción. **Los promotores de los genes sobreexpresados por el aluminio están enriquecidos en sitios de unión para los factores de transcripción inducibles por estrés HIF-1 y NF- κ B, lo que sugiere un papel del aluminio, HIF-1 y NF- κ B en el impulso de la expresión génica atípica, proinflamatoria y proapoptótica.** El efecto del aluminio sobre patrones específicos de expresión génica relacionados con el estrés en células cerebrales humanas claramente justifica una mayor investigación.

81. Hipótesis: las vacunas conjugadas pueden predisponer a los niños a los trastornos del espectro autista.

Med Hypotheses. Diciembre de 2011;77(6):940-7. doi: 10.1016/j.mehy.2011.08.019.
Publicación electrónica: 10 de octubre de 2011.

Brian J. Richmand

PMID: 21993250 DOI: 10.1016/j.mehy.2011.08.019

Abstracto

La primera vacuna conjugada fue aprobada para su uso en los EE. UU. en 1988 para proteger a bebés y niños pequeños contra la bacteria capsular *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). Desde su introducción en los EE. UU., esta vacuna ha sido aprobada en la mayoría de los países desarrollados, incluidos Dinamarca e Israel, donde la vacuna se agregó a sus programas nacionales de vacunación en 1993 y 1994, respectivamente. Se han observado aumentos marcados en la prevalencia reportada de trastornos del espectro autista (TEA) entre niños en los EE. UU. comenzando con cohortes de nacimiento a fines de la década de 1980 y en Dinamarca e Israel comenzando aproximadamente 4-5 años después. Si bien estos aumentos pueden reflejar en parte sesgos de verificación, un desencadenante exógeno podría explicar una parte significativa de los aumentos reportados en TEA. Se plantea la hipótesis aquí de que la introducción de la vacuna conjugada Hib en los EE. UU. en 1988 y su posterior introducción en Dinamarca e Israel podrían explicar una parte sustancial de los aumentos iniciales en TEA en esos países. La continuación de la tendencia hacia mayores tasas de TEA podría explicarse además por el aumento en el uso de la vacuna, un cambio en 1990 en la edad recomendada de vacunación en los EE. UU. de 15 a 2 meses, una mayor inmunogenicidad de la vacuna a través de cambios en su proteína

transportadora y la posterior introducción de la vacuna conjugada para *Streptococcus pneumoniae*. Aunque las vacunas conjugadas han sido altamente efectivas en la protección de lactantes y niños pequeños de la morbilidad y mortalidad significativas causadas por Hib y *S. pneumoniae*, los efectos potenciales de las vacunas conjugadas en el desarrollo neuronal merecen un examen más detallado. Las vacunas conjugadas cambian fundamentalmente la manera en que funciona el sistema inmunitario de lactantes y niños pequeños al desviar sus respuestas inmunitarias a los antígenos de carbohidratos objetivo de un estado de hiporrespuesta a una respuesta robusta mediada por células B2 B. Este período de hiporrespuesta a los antígenos de carbohidratos coincide con el intenso proceso de mielinización en bebés y niños pequeños, y las vacunas conjugadas pueden haber alterado las fuerzas evolutivas que favorecerían el desarrollo temprano del cerebro por sobre la necesidad de proteger a los bebés y niños pequeños de las bacterias capsulares.

82. Expresión aberrante de NF-kappaB en el trastorno del espectro autista: un mecanismo de neuroinflamación.

Front Psychiatry. 13 de mayo de 2011;2:27. doi: 10.3389/fpsy.2011.00027. eCollection 2011.

Young AM1, Campbell E, Lynch S, Suckling J, Powis SJ.

Facultad de Medicina de Bute, Universidad de St. Andrews Fife, Escocia, Reino Unido.

Abstracto

El trastorno del espectro autista (TEA) se reconoce por tener un componente inflamatorio. Las muestras cerebrales post mortem de pacientes con TEA muestran activación neuroglial y marcadores inflamatorios en el líquido cefalorraquídeo, aunque se sabe poco sobre los mecanismos moleculares subyacentes. El factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de las células B activadas (NF- κ B) es una proteína presente en casi todos los tipos celulares y media la regulación de la respuesta inmunitaria mediante la inducción de la expresión de citocinas y quimiocinas inflamatorias, estableciendo un mecanismo de retroalimentación que puede producir inflamación crónica o excesiva. Este artículo describe las mediciones de inmunodetección e inmunofluorescencia de NF- κ B en muestras post mortem humanas de tejido de la corteza orbitofrontal donadas a dos centros independientes: London Brain Bank, Kings College London, Reino Unido (TEA: n = 3, controles: n = 4) y Autism Tissue Program, Harvard Brain Bank, EE. UU. (TEA: n = 6, controles: n = 5). La hipótesis fue que las concentraciones de NF- κ B serían elevadas, especialmente en la microglía activada en ASC, y el pH se reduciría concomitantemente (es decir, acidificación). Las neuronas, los astrocitos y la microglía demostraron un aumento de la expresión de NF- κ B p65 translocado extranuclear y nuclear en el tejido cerebral de donantes de ASC en

relación con las muestras de controles emparejados. Estas diferencias entre grupos aumentaron en los astrocitos y la microglía en relación con las neuronas, pero fueron particularmente pronunciadas para la microglía altamente madura. La medición del pH en muestras homogeneizadas demostró una diferencia de 0,98 unidades en las medias y una fuerte ($F = 98,3$; $p = 0,00018$) relación lineal con la expresión de NF- κ B translocado nuclear en la microglía madura. La tinción con naranja de acridina localizó las reducciones de pH en los compartimentos lisosomales. **En resumen, NF- κ B se expresa de manera aberrante en la corteza orbitofrontal de pacientes con TEA, como parte de una supuesta cascada molecular que conduce a la inflamación, especialmente de las células inmunes residentes en las regiones del cerebro asociadas con los síntomas clínicos y conductuales del TEA.**

83. Un estudio del factor de transcripción nuclear kappa B en el autismo infantil

PLoS One. 2011;6(5): e19488.

Usha S. Naik,¹ Charitha Gangadharan,² Kanakalatha Abbagani,¹ Balakrishna

Nagalla,³ Niranjana Dasari,¹ y Sunil K. Manna ^{2,*}

Monica Uddin, editora

Departamento de Psiquiatría, Osmania Medical College, Hyderabad, India

Laboratorio de Inmunología, Centro de Huellas de ADN y Diagnóstico,

Nampally, Hyderabad, India

Instituto Nacional de Nutrición, Hyderabad, India

Universidad de Michigan, Estados Unidos de América

Abstracto

Fondo

Varios niños con autismo presentan regresión en el desarrollo lingüístico y social, a la vez que mantienen hitos motores normales. Un período claro de desarrollo normal, seguido de regresión y posterior mejoría con el tratamiento, sugiere una etiología multifactorial. El papel de la inflamación en el autismo es actualmente un área de estudio importante. Las infecciones virales y bacterianas, la hipoxia o la medicación podrían afectar tanto al feto como al lactante. Estos factores de estrés podrían aumentar la expresión de factores de transcripción como el factor nuclear kappa B (NF- κ B), un regulador clave para muchos genes, incluyendo algunos implicados en el autismo, como el factor de necrosis tumoral (TNF). Con base en esta hipótesis, se propuso determinar el NF- κ B en niños con autismo.

Métodos

Se evaluaron muestras de sangre periférica de 67 niños con autismo y 29 niños control para NF- κ B mediante el ensayo de desplazamiento de movilidad electroforética (EMSA). Se empleó una técnica de imagen de fósforo para cuantificar los valores. Se calculó el factor de incremento con respecto a la muestra control y se realizó un análisis estadístico con SPSS 15.

Resultados

Observamos un aumento significativo en la actividad de unión al ADN de NF- κ B en muestras de sangre periférica de niños con autismo. Al comparar el factor de aumento de NF- κ B en los casos ($n = 67$) con el de los controles ($n = 29$), se observó una diferencia significativa (3,14 frente a 1,40, respectivamente; $p < 0,02$).

Conclusión

Este hallazgo es de inmenso valor para comprender muchos de los cambios bioquímicos conocidos en el autismo. Dado que el NF- κ B es una respuesta a diversos factores estresantes y un interruptor maestro para muchos genes, el autismo podría surgir, al menos en parte, de una vía de NF- κ B alterada.

84. Autismo: ¿un trastorno cerebral o un trastorno que afecta al cerebro?

Neuropsiquiatría clínica, 2005

Dra. Martha R. Herbert, Universidad de Harvard

El autismo se define conductualmente como un síndrome de anormalidades que involucran lenguaje, reciprocidad social e hiperconcentración o flexibilidad conductual reducida. Es claramente heterogéneo y puede estar acompañado por talentos inusuales, así como por deficiencias, pero su base biológica y genética subyacente es desconocida. El autismo se ha modelado como un trastorno fuertemente genético basado en el cerebro, pero los hallazgos e hipótesis emergentes respaldan un modelo más amplio de la condición como un trastorno genéticamente influido y sistémico. Estos incluyen imágenes, neuropatología y evidencia psicológica de características cerebrales y fenotípicas generalizadas (y no solo específicas); evolución postnatal y persistencia crónica de cambios cerebrales, conductuales y tisulares (p. ej. inflamación) y sintomatología de enfermedad física (p. ej. gastrointestinal, inmune, infección recurrente); superposición con otros trastornos; e informes de aumentos de frecuencia y mejoría o recuperación que respaldan un papel para la modulación de la condición por factores ambientales (p. ej. exacerbación o desencadenamiento por toxinas, agentes infecciosos u otros estresantes, o mejoría por tratamiento). El modelado más amplio del autismo abarca trabajos previos, pero también fomenta la expansión de la investigación

y el tratamiento para incluir dominios intermediarios de mecanismos moleculares y celulares, así como cambios metabólicos, somáticos y tisulares crónicos que antes se abordaban sólo en un grado limitado.

Las biología heterogéneas que subyacen al autismo podrían converger en el perfil del autismo a través de múltiples mecanismos por un lado y anomalías de procesamiento y conectividad por el otro, lo que podría iluminar vías comunes finales relevantes y contribuir a centrar la búsqueda de objetivos de tratamiento en este síndrome conductual biológico y etiológicamente heterogéneo.

85. Las técnicas multivariadas permiten una clasificación bioquímica de los niños con trastorno del espectro autista frente a sus compañeros con un desarrollo normal: un estudio de comparación y validación

Daniel P. Hovav Troy Vargason Robert A. Rubin Leanna Delhey Marie

Tippett Shannon Rose Sirish C. Bennuri John C. Slattery Stepan Melnyk S. Jill James
Richard E. Frye Juergen Hahn

Bioingeniería y Medicina Traslacional, 14 de mayo de 2018

<https://doi.org/10.1002/btm2.10095>

Información de financiación Institutos Nacionales de Salud, Número de subvención/premio:

1R01AI110642

Abstracto

El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno del desarrollo que actualmente solo se diagnostica mediante pruebas conductuales. El deterioro de las vías del metabolismo de un carbono dependiente del folato (FOCM) y de la transulfuración (TS) se ha relacionado con el TEA, y recientemente un estudio con análisis multivariante basado en el análisis discriminante de Fisher arrojó resultados muy prometedores para predecir el diagnóstico de TEA. Este artículo avanza hacia el objetivo de desarrollar un diagnóstico bioquímico para el TEA al comparar cinco algoritmos de clasificación con datos existentes de metabolitos de FOCM/TS, y también validar los resultados de la clasificación con nuevos datos de una cohorte de TEA. Los resultados de la comparación indican una alta sensibilidad y especificidad para el conjunto de datos original y hasta un 88% de clasificación correcta de la cohorte de TEA con una tasa esperada de clasificación errónea del 5% para los controles con desarrollo típico. Estos resultados sientan las bases para el desarrollo de una prueba bioquímica para el TEA que promete facilitar el diagnóstico del TEA y proporcionar una comprensión bioquímica de la enfermedad, aplicable al menos a un subconjunto de la población con TEA.

86. Activación de la metionina sintasa por el factor de crecimiento similar a la insulina-1 y la dopamina: un objetivo para las toxinas del neurodesarrollo y el timerosal.

Mol Psychiatry. Abril 2004;9(4):358-70.

Waly M, Olteanu H, Banerjee R, Choi SW, Mason JB, Parker BS, Sukumar S, Shim S, Sharma A, Benzecry JM, Power-Charnitsky VA, Deth RC. Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Universidad del Noreste, Boston, MA

Abstracto

Los eventos de metilación desempeñan un papel crítico en la capacidad de los factores de crecimiento para promover el desarrollo normal. Las toxinas del neurodesarrollo, como el etanol y los metales pesados, interrumpen la señalización de los factores de crecimiento, lo que aumenta la posibilidad de que puedan ejercer efectos adversos sobre la metilación. Encontramos que el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) y la dopamina estimularon la actividad de la metionina sintasa (MS) y la metilación dependiente de folato de fosfolípidos en células de neuroblastoma humano SH-SY5Y, a través de un mecanismo dependiente de PI3-quinasa y MAP-quinasa. La estimulación de esta vía aumentó la metilación del ADN, mientras que su inhibición aumentó la expresión génica sensible a la metilación. El etanol interfirió potentemente con la activación de MS por IGF-1 y bloqueó su efecto sobre la metilación del ADN, mientras que no inhibió los efectos de la dopamina. Los iones metálicos afectaron potentemente la actividad de la EM estimulada por IGF-1 y dopamina, así como la metilación de fosfolípidos dependiente de folato: Cu(2+) promovió la actividad enzimática y la metilación, mientras que Cu(+), Pb(2+), Hg(2+) y Al(3+) fueron inhibidores. El conservante que contiene etilmercurio timerosal inhibió tanto la metilación estimulada por IGF-1 como por dopamina con una CI50 de 1 nM y eliminó la actividad de la EM. Nuestros hallazgos describen una nueva vía de señalización del factor de crecimiento que regula la actividad de la EM y, por lo tanto, modula las reacciones de metilación, incluida la metilación del ADN. **La potente inhibición de esta vía por etanol, plomo, mercurio, aluminio y timerosal sugiere que puede ser un objetivo importante de las toxinas del neurodesarrollo .**

87. El timerosal induce roturas del ADN, activación de la caspasa-3, daño a la membrana y muerte celular en neuronas y fibroblastos humanos cultivados.

David S. Baskin, Hop Ngo, Vladimir V. Didenko

Ciencias Toxicológicas, Volumen 74, Número 2, agosto de 2003, páginas 361–368, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfg126> Publicado: 1 de agosto de 2003

Abstracto

El timerosal es un compuesto mercurial orgánico utilizado como conservante en preparaciones biomédicas. Se sabe poco sobre las reacciones de las células neuronales y cutáneas humanas a sus concentraciones micro y nanomolares, que pueden ocurrir después de usar productos que contienen timerosal. Se presenta una combinación útil de técnicas de fluorescencia para la evaluación de la toxicidad del timerosal. Se investigó la toxicidad a corto plazo del timerosal en neuronas corticales cerebrales humanas cultivadas y en fibroblastos humanos normales. Las células se incubaron con concentraciones de timerosal de 125 nM a 250 μ M durante 45 min a 24 h. Se utilizó una prueba de exclusión por colorante de diclorhidrato de 4', 6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) para identificar células no viables y marcaje de extremos de mella basado en transferasa terminal (TUNEL) para marcar el daño del ADN. La detección de caspasa-3 activa se realizó en cultivos de células vivas utilizando un inhibidor de caspasa fluorescente permeable a las células. Se analizó la morfología de los núcleos marcados con fluorescencia. Tras 6 h de incubación, se observó toxicidad por timerosal a 2 μ M con base en la detección manual de las células fluorescentes adheridas y a un nivel de 1 μ M con el lector de microplacas GENios Plus Multi-Detección con Fluorescencia Mejorada, de mayor sensibilidad. El límite inferior no se modificó tras 24 h de incubación. Las neuronas corticales demostraron mayor sensibilidad al timerosal en comparación con los fibroblastos. El primer signo de toxicidad fue un aumento de la permeabilidad de la membrana a DAPI tras 2 h de incubación con 250 μ M de timerosal. Una incubación de 6 h resultó en la imposibilidad de excluir DAPI, la generación de roturas de ADN, la activación de la caspasa-3 y el desarrollo de signos morfológicos de apoptosis. **Demostramos que el timerosal en concentraciones micromolares induce rápidamente daño a la membrana y al ADN e inicia la apoptosis dependiente de la caspasa-3 en neuronas y fibroblastos humanos.** Concluimos que una combinación propuesta de técnicas fluorescentes puede ser útil para analizar la toxicidad del timerosal.

88. Validación del fenómeno de regresión autista mediante cintas de vídeo domésticas

Archivos de Psiquiatría General, 2005

Emily Werner, PhD; Geraldine Dawson, PhD, Universidad de Washington

Abstracto

Objetivo Validar el informe de los padres sobre la regresión autista utilizando datos de comportamiento codificados a partir de cintas de video caseras de niños con trastorno del espectro autista (TEA) frente al desarrollo típico tomadas a los 12 y 24 meses de edad.

Se recopilaron videos de Design Home de las fiestas de primer y segundo cumpleaños de 56 niños, provenientes de padres de niños pequeños con TEA, con y sin antecedentes de regresión, y de niños con desarrollo normal. Los comportamientos infantiles fueron codificados por evaluadores que desconocían el diagnóstico y el historial de regresión. También se realizó una entrevista a los padres para obtener información sobre sus recuerdos de los primeros síntomas desde el nacimiento.

Contexto Los participantes fueron reclutados a partir de un estudio multidisciplinario sobre autismo realizado en una importante universidad.

Participantes Participaron quince niños con TEA con antecedentes de regresión, 21 niños con TEA con autismo de inicio temprano y 20 niños con desarrollo típico y sus padres.

Principales medidas de resultados Observaciones de las conductas comunicativas, sociales, afectivas y repetitivas de los niños y del juego con juguetes codificadas a partir de cintas de vídeo de las fiestas del primer y segundo cumpleaños de los niños pequeños.

Resultados: Los análisis revelaron que los bebés con TEA con regresión muestran un uso similar de la atención conjunta y un uso más frecuente de palabras y balbuceos en comparación con los bebés típicos a los 12 meses de edad. Por el contrario, los bebés con TEA con inicio temprano de síntomas y sin regresión mostraron menos atención conjunta y comportamientos comunicativos a los 12 meses de edad. A los 24 meses de edad, ambos grupos de niños pequeños con TEA mostraron menos instancias de uso de palabras, vocalizaciones, señalamiento declarativo, mirada social y orientación al nombre en comparación con los bebés de 24 meses con desarrollo típico.

Los datos de las entrevistas a los padres sugirieron que algunos niños con regresión mostraban dificultades en el comportamiento regulatorio antes de que ocurriera la regresión.

Conclusión **Este estudio valida la existencia de regresión autista temprana .**

89. En busca del 'detonante': Un análisis etnográfico de las creencias parentales sobre la causalidad del autismo y la vacunación en Puerto Rico

Vacuna. 9 de enero de 2023;41(2):540-546. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.11.064.
Publicación electrónica, 7 de diciembre de 2022.

Melissa Anderson-Chavarría 1, Jane Turner 2

1. Programa DO-PhD, Facultad de Medicina Osteopática de la Universidad Estatal de Michigan y Departamento de Antropología, 909 Wilson Road, West Fee Hall, Sala

317, East Lansing, MI 48824, Estados Unidos.

1. Departamento de Pediatría y Desarrollo Humano, Facultad de Medicina Humana de la Universidad Estatal de Michigan, Edificio de Ciencias de la Vida, 1355 Bogue St., B240, East Lansing, MI 48824, Estados Unidos.

Abstracto

Este estudio examina las creencias personales de los padres de niños autistas en Puerto Rico con respecto a la causa del autismo de sus hijos y cómo estas creencias pueden influir en la toma de decisiones de vacunación de los padres. Este estudio busca contribuir a la diversificación de la literatura sobre el autismo al enfocarse en una comunidad autista que vive en un contexto de ingresos relativamente bajos y déficit de recursos. Estos hallazgos amplían nuestra comprensión de cómo los padres de niños autistas pueden percibir las vacunas y cómo estas percepciones se informan por varias fuentes de conocimiento. Este estudio de investigación etnográfica se realizó entre mayo de 2017 y agosto de 2019. Los métodos incluyeron más de 350 horas de observación participante y entrevistas semiestructuradas a 35 padres puertorriqueños de niños autistas. 32 de estos 35 padres entrevistados creían que el autismo era el resultado de riesgos genéticos que son "desencadenados" por un factor ambiental desconocido. Los "desencadenantes" sugeridos incluyeron varios contaminantes ambientales y vacunas. El tema de la vacunación surgió en todas las entrevistas; Dieciocho padres entrevistados no creían que las vacunas fueran un factor desencadenante del autismo, tres padres atribuyeron el autismo de sus hijos completamente a las vacunas, mientras que catorce consideraron que las vacunas eran uno de varios posibles factores desencadenantes. Es importante destacar que ningún padre entrevistado percibió las vacunas como inherentemente o universalmente dañinas. Más bien, **percibieron que las vacunas eran uno de los muchos posibles factores desencadenantes para un niño con predisposición a desarrollar autismo. En algunos casos, esta percepción impulsó a los padres a oponerse a las políticas de vacunación obligatoria en la isla. Los padres compartieron una comprensión matizada y compleja de la causalidad del autismo que podría tener implicaciones para la vacunación contra la COVID-19 en la comunidad autista puertorriqueña.**

90. Los niveles de mercurio en la sangre están relacionados con el diagnóstico de autismo: un nuevo análisis de un

Conjunto de datos importantes

Revista de Neurología Infantil, vol. 22, n.º 11, 1308-1311 (2007)

Dra. M. Catherine DeSoto, Dra. Robert T. Hitlan, Departamento de Psicología, Universidad del Norte de Iowa, Cedar Falls, Iowa

Abstracto

La cuestión de qué está provocando el aparente aumento del autismo es de gran importancia. Al igual que la relación entre la aspirina y los ataques cardíacos, incluso un efecto pequeño puede tener importantes consecuencias para la salud. Si existe alguna relación entre el autismo y el mercurio, es absolutamente crucial que los primeros informes al respecto no afirmen erróneamente que no existe tal relación. **Hemos reanalizado el conjunto de datos reportado originalmente por Ip et al. en 2004 y hemos descubierto que el valor p original era erróneo y que existe una relación significativa entre los niveles sanguíneos de mercurio y el diagnóstico de un trastorno del espectro autista. Además, los resultados del análisis de muestras de cabello respaldan la idea de que las personas con autismo podrían ser menos eficientes y más variables a la hora de eliminar el mercurio de la sangre.**

91. Datos empíricos confirman síntomas de autismo relacionados con la exposición al aluminio y al acetaminofén.

Entropía, 7 de noviembre de 2012

Stephanie Seneff, Robert M. Davidson y Jingjing Liu

Laboratorio de Ciencias de la Computación e Inteligencia Artificial, Instituto Tecnológico de Massachusetts, Cambridge, MA 02139, EE. UU., Grupo de Práctica de Medicina Interna, PhyNet, Inc., Longview, TX 75604, EE. UU.

Abstracto

El autismo es una afección caracterizada por un deterioro de las habilidades cognitivas y sociales, asociado con una función inmunitaria comprometida. Su incidencia está aumentando de forma alarmante, y cada vez se sospecha más que los factores ambientales influyen. Este artículo investiga los patrones de frecuencia de palabras en la base de datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos a las Vacunas (VAERS) de los CDC de EE. UU. Nuestros resultados proporcionan evidencia sólida que respalda una relación entre el autismo y el aluminio presente en las vacunas. Una revisión bibliográfica que muestra la toxicidad del aluminio en la fisiología humana ofrece mayor respaldo. Las menciones del autismo en el VAERS aumentaron de forma constante a finales del siglo pasado, durante un período en el que se estaba eliminando gradualmente el mercurio, a la vez que se incrementaba la carga de adyuvantes de aluminio. Utilizando técnicas estándar de razón de verosimilitud logarítmica, identificamos varios signos y síntomas con una prevalencia significativamente mayor en los informes de vacunas posteriores al año 2000, como celulitis, convulsiones, depresión, fatiga, dolor y muerte, que también se asocian significativamente con las vacunas que contienen aluminio. **Proponemos que los niños con diagnóstico de**

autismo son especialmente vulnerables a metales tóxicos como el aluminio y el mercurio debido a la insuficiencia de sulfato y glutatión séricos. También se observa una fuerte correlación entre el autismo y la vacuna MMR (sarampión, paperas y rubéola), lo que puede explicarse en parte por una mayor sensibilidad al acetaminofeno administrado para controlar la fiebre.

92. Disfunción mitocondrial en los trastornos del espectro autista: un estudio poblacional

Dev Med Child Neurol. Marzo de 2005;47(3):185-9. doi:

10.1017/s0012162205000332.

G Oliveira 1, L Diogo, M Grazina, P García, A Ataíde, C Marques, T Miguel, L Borges, AM Vicente, CR Oliveira

1. Clínica Ambulatoria de Autismo, Centro de Desarrollo Infantil, Hospital Pediátrico de Coimbra, 3000-076 Coimbra, Portugal.

Abstracto

Una minoría de casos de autismo se ha asociado con varias afecciones orgánicas diferentes, incluida la deficiencia del metabolismo bioenergético. En un estudio poblacional, examinamos las afecciones médicas asociadas en un grupo de 120 niños con autismo (rango de edad actual de 11 años y 5 meses a 14 años y 4 meses, edad media de 12 años y 11 meses [DE 9,6 meses], proporción hombre:mujer de 2,9:1). Los niños fueron diagnosticados utilizando los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, la Entrevista Diagnóstica de Autismo Revisada y la Escala de Calificación del Autismo Infantil; el 76 % fue diagnosticado con autismo típico y el 24 % con autismo atípico. El nivel funcional cognitivo se evaluó con la escala de Griffiths y la Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños y estuvo dentro del rango normal en el 17 %. Se presentó epilepsia en 19 pacientes. Se midieron los niveles plasmáticos de lactato en 69 pacientes y en 14 encontramos hiperlactacidemia. **De los 11 pacientes estudiados, cinco fueron clasificados con un trastorno definido de la cadena respiratoria mitocondrial, lo que sugiere que este podría ser uno de los trastornos más comunes asociados con el autismo (5 de 69; 7,2%) y justifica una mayor investigación.**

93. Trastorno autista en 2 niños con trastornos mitocondriales

J Child Neurol. 2007 septiembre;22(9):1121-3. doi: 10.1177/0883073807306266.

Chang-Yong Tsao 1, Jerry R. Mendell

1. Departamento de Pediatría, Universidad Estatal de Ohio, Columbus, Ohio, EE. UU.
tsaoc@pediatrics.ohio-state.edu

Abstracto

El trastorno autista es un trastorno heterogéneo. La mayoría de los casos son idiopáticos, y solo un pequeño número de niños autistas presenta un diagnóstico secundario asociado. **Este artículo informa sobre dos niños con trastornos mitocondriales asociados a un trastorno autista** que cumplen los criterios diagnósticos del Manual de Enfermedades Psiquiátricas de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA), 4.ª edición, y revisa brevemente la literatura sobre el trastorno autista asociado a trastornos mitocondriales.

94. Desequilibrio redox del glutatión celular y mitocondrial en células linfoblastoides derivadas de niños con autismo.

FASEB J 2009 agosto;23(8):2374-83. doi: 10.1096/fj.08-128926. Epub 23 de marzo de 2009.

S Jill James 1, Shannon Rose, Stepan Melnyk, Stefanie Jernigan, Sarah Blossom, Oleksandra Pavliv, David W Gaylor

Departamento de Pediatría, Universidad de Arkansas para Ciencias Médicas, Arkansas
Instituto de Investigación del Hospital Infantil, 1120 Marshall St., Little Rock, AR 72202,
EE. UU.

Abstracto

La investigación sobre el fenotipo metabólico del autismo ha sido relativamente inexplorada a pesar de que las anomalías metabólicas se han implicado en la fisiopatología de varios otros trastornos neuroconductuales. Se han reportado biomarcadores plasmáticos de estrés oxidativo en niños autistas; sin embargo, el estado redox intracelular aún no se ha evaluado. Se utilizaron células linfoblastoides (LCL) derivadas de niños autistas y controles no afectados para evaluar las concentraciones relativas de glutatión reducido (GSH) y glutatión disulfuro oxidado (GSSG) en extractos celulares y mitocondrias aisladas como medida de la capacidad redox intracelular. Los resultados indicaron que la relación redox GSH/GSSG disminuyó y el porcentaje de glutatión oxidado aumentó tanto en el citosol como en las mitocondrias en las LCL autistas. **La exposición al estrés oxidativo a través del reactivo sulfhidrilo timerosal resultó en una mayor disminución de la relación GSH/GSSG y un aumento en la generación de radicales libres en el autismo en comparación con las células control. La exposición aguda a niveles fisiológicos de óxido nítrico disminuyó el**

potencial de membrana mitocondrial en mayor medida en las células LCL autistas, aunque las concentraciones de GSH/GSSG y ATP disminuyeron de forma similar en ambas líneas celulares. Estos resultados sugieren que las células LCL autistas presentan una capacidad reducida de reserva de glutatión tanto en el citosol como en la mitocondria, lo que podría comprometer la defensa antioxidante y la capacidad de desintoxicación en condiciones prooxidantes.

95. Las deleciones de genes homocigotos de las glutatión S-transferasas M1 y T1 están asociadas con la sensibilización al timerosal.

Int Arch Occup Environ Health. Agosto de 2000;73(6):384-8. doi:

10.1007/s004200000159.

GA Westphal 1, A Schnuch, TG Schulz, K Reich, W Aberer, J Brasch, P Koch, R Wessbecher, C Szliska, A Bauer, E Hallier

1 Departamento de Medicina del Trabajo y Social, Universidad Georg-August de Göttingen, Alemania.

Abstracto

Objetivo: El timerosal es un conservante importante en vacunas y preparaciones oftalmológicas. Se sabe que esta sustancia es un agente sensibilizante de tipo IV. Se observaron altas tasas de sensibilización en pacientes con alergia de contacto y en profesionales sanitarios expuestos a vacunas conservadas con timerosal. Existe evidencia de la participación del sistema del glutatión en el metabolismo del timerosal o sus productos de descomposición (compuestos organomercúricos alquílicos). Por lo tanto, la desintoxicación mediante glutatión-transferasas de expresión polimórfica, como GSTT1 y GSTM1, podría tener un efecto protector contra la sensibilización a estas sustancias.

Métodos: Para abordar esta cuestión, se realizó un estudio de casos y controles con 91 personas de Europa Central con una reacción positiva a la prueba de parche de timerosal. Esta población se comparó con 169 controles sanos y, además, con 114 personas alérgicas a compuestos arílicos para-sustituidos. Esta última población se incluyó para evaluar si las posibles asociaciones se debían a efectos específicos de la sustancia o si eran una característica general relacionada con enfermedades inmunológicas de tipo IV. Se determinaron las deleciones homocigóticas de GSTT1 y GSTM1 mediante reacción en cadena de la polimerasa.

Resultados: La deficiencia de glutatión S-transferasa M1 fue significativamente más frecuente en pacientes sensibilizados al timerosal (65,9 %, $p = 0,013$) en comparación con el grupo control sano (49,1 %) y el grupo tratado con «paracompuesto» (48 %, $p =$

0,034). La deficiencia de glutatión S-transferasa T1 en el grupo tratado con timerosal/mercurio (19,8 %) fue ligeramente elevada en comparación con los controles sanos (16,0 %) y el grupo tratado con «paracompuesto» (14,0 %). La delección combinada (GSTT1-/GSTM1-) fue marcadamente más frecuente entre los pacientes sensibilizados al timerosal que en los controles sanos (17,6% frente a 6,5%, P = 0,0093) y en el grupo «para-compuesto» (17,6% frente a 6,1%, P = 0,014), revelando un efecto sinérgico de estas deficiencias enzimáticas (controles sanos frente a individuos GSTM1 negativos al timerosal, OR = 2,0 [IC = 1,2-3,4], GSTT1-, OR = 1,2 [IC = 0,70-2,1], GSTM1/T1-, OR = 3,1 [IC = 1,4-6,5]).

Conclusiones: Dado que se ha demostrado repetidamente que el sistema dependiente de glutatión está involucrado en el metabolismo de los productos de descomposición del timerosal, la asociación observada puede tener relevancia funcional.

96. Neuroinflamación y autismo: hacia mecanismos y tratamientos

Neuropsicofarmacología. Enero 2013;38(1):241-2. doi: 10.1038/npp.2012.174.

Christopher J. McDougle 1, William A. Carlezon Jr. 2

1. Departamento de Psiquiatría, Hospital General de Massachusetts y Hospital General de Massachusetts para Niños, Boston, MA, EE. UU.

1. Facultad de Medicina de Harvard, Boston, MA, EE. UU.; 3 Departamento de Psiquiatría, Hospital McLean, Belmont, MA, EE. UU.

Los trastornos del espectro autista (TEA) fueron descritos originalmente por Kanner (1943). Es probable que se demuestre que el fenotipo clínico, relativamente consistente, comprende numerosos subtipos etiológicos. Aproximadamente el 10 % de los casos de TEA se relacionan con trastornos de etiología genética, como el síndrome del cromosoma X frágil, la esclerosis tuberosa y el trastorno de Rett. Sin embargo, la mayoría de los casos siguen siendo idiopáticos.

Desde hace tiempo se ha planteado la hipótesis de que la afectación inmunológica influye en los TEA. Kanner no comentó al respecto en sus descripciones iniciales, pero una revisión detallada de los 11 casos originales revela observaciones importantes. Una paciente «se mantenía en cama con frecuencia debido a resfriados, bronquitis, varicela, infección por estreptococos, impétigo y fiebre reumática». A otra se le administraron preparaciones para la hipófisis anterior y la tiroides, y su padre, de 36 años, era una de esas personas crónicamente delgadas, con una energía nerviosa que se agotaba fácilmente», lo que sugiere hipertiroidismo.

En nuestro trabajo clínico y la revisión de la literatura, nos ha impresionado el posible papel de los trastornos autoinmunes como influencia en la fisiopatología de un subtipo etiológico distinto y objetivamente definido de TEA. Money et al. (1971) publicaron lo que se acepta ampliamente como la primera conexión entre el autismo y los trastornos autoinmunes. Describieron una familia en la que el hijo menor tenía múltiples diagnósticos, incluyendo autismo, enfermedad de Addison, moniliasis y diabetes mellitus. El hermano mayor tenía hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison, moniliasis y alopecia total. El hijo mayor no presentaba síntomas. La madre tenía colitis ulcerosa, el padre pie de atleta crónico y un tío paterno diabetes mellitus. En consonancia con estas observaciones, demostramos que los familiares de primer y segundo grado de niños con TEA presentan un mayor número de trastornos autoinmunes que los familiares de niños sanos (Sweeten et al., 2003). En un reciente estudio post mortem de 13 hombres con autismo y 9 casos de control, la microglía apareció marcadamente activada en 5 de 13 casos con autismo, incluidos 2 de 3 menores de 6 años, y marginalmente activada en 4 de 13 casos adicionales (Morgan et al, 2010), lo que sugiere procesos inflamatorios en curso en el cerebro.

Las observaciones en humanos se sustentan en experimentos con animales de laboratorio. Por ejemplo, Martin et al. (2008) expusieron a monas rhesus preñadas a IgG humana obtenida de madres de niños diagnosticados con TEA, mientras que los controles recibieron IgG obtenida de madres de niños con desarrollo normal. Las crías expuestas gestacionalmente a anticuerpos de tipo IgG de madres de niños con TEA mostraron sistemáticamente un aumento de estereotipias e hiperactividad. Estos hallazgos sugieren que algunos comportamientos similares al TEA pueden ser desencadenados por manipulaciones ambientales (no genéticas).

La idea de que los factores ambientales contribuyen a la prevalencia del TEA continúa evolucionando. Teorías que, en su momento, eran influyentes y que sugerían vínculos entre la exposición a vacunas con virus o toxinas atenuadas, afecciones como la enfermedad inflamatoria intestinal y los TEA han perdido popularidad desde la retractación de un estudio clave (Wakefield et al., 1998). Sin embargo, es importante destacar que la principal razón de la retractación fue la deficiencia del método científico, más que las fallas teóricas. Si bien los TEA son actualmente competencia de psiquiatras y neurólogos, cada vez es más evidente que al menos algunos subtipos representan trastornos que afectan a todo el cuerpo, lo que ofrece nuevas y emocionantes posibilidades terapéuticas.

97. Asociación de la alergia alimentaria y otras afecciones alérgicas con el trastorno del espectro autista en niños.

Investigación original | Pediatría, JAMA Network Open. 2018;1(2):e180279.
doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.0279

Guifeng Xu, MD; Linda G. Snetselaar, PhD; Jin Jing, MD, PhD; Buyun Liu, MD

Doctorado; Lane Strathearn, MBBS, FRACP, Doctorado; Wei Bao, MD, Doctorado

Abstracto

IMPORTANCIA: La prevalencia del trastorno del espectro autista (TEA) en niños estadounidenses ha aumentado en las últimas décadas. Recientemente, la disfunción inmunológica se ha convertido en un factor asociado con el TEA. Si bien los niños con TEA tienen mayor probabilidad de presentar trastornos gastrointestinales, se sabe poco sobre la asociación entre la alergia alimentaria y el TEA.

OBJETIVO Examinar la asociación de la alergia alimentaria y otras afecciones alérgicas con el TEA en niños estadounidenses.

DISEÑO, ENTORNO Y PARTICIPANTES. Este estudio transversal poblacional utilizó datos de la Encuesta Nacional de Entrevistas de Salud recopilados entre 1997 y 2016. El análisis de datos se realizó en 2018. Se incluyó a todos los niños elegibles de 3 a 17 años. Las alergias alimentarias, respiratorias y cutáneas se definieron mediante una respuesta afirmativa al cuestionario por parte de un padre o tutor.

PRINCIPALES RESULTADOS Y MEDIDAS TEA reportado y diagnosticado por un médico u otro profesional de la salud.

RESULTADOS Este análisis incluyó a 199 520 niños (media no ponderada [DE] de edad, 10,21 [4,41] años; 102 690 niños [51,47%]; 55 476 hispanos [27,80%], 97 200 blancos no hispanos [48,72%], 30 760 negros no hispanos [15,42%] y 16 084 no hispanos de otra raza [8,06%]). Entre ellos, 8734 (prevalencia ponderada, 4,31%) tenían alergia alimentaria, 24 555 (12,15%) tenían alergia respiratoria y 19 399

El 9,91 % presentó alergia cutánea. Se reportó un diagnóstico de TEA en 1868 niños (0,95 %). La prevalencia ponderada de alergias alimentarias, respiratorias y cutáneas reportadas fue mayor en niños con TEA (11,25 %, 18,73 % y 16,81 %, respectivamente) en comparación con los niños sin TEA (4,25 %, 12,08 % y 9,84 %, respectivamente). En los análisis ajustados por edad, sexo, raza/etnia, nivel educativo familiar más alto, nivel de ingresos familiares, región geográfica y ajuste mutuo por otras afecciones alérgicas, las asociaciones entre las afecciones alérgicas y el TEA se mantuvieron significativas. La razón de probabilidades (OR) de TEA aumentó en asociación con la alergia alimentaria (OR, 2,29; IC del 95 %, 1,87-2,81), la alergia respiratoria (OR, 1,28; IC del 95 %, 1,10-1,50) y la alergia cutánea (OR, 1,50; IC del 95 %, 1,28-1,77) al comparar a los niños con estas afecciones y los que no las tenían.

CONCLUSIONES Y RELEVANCIA: En una muestra representativa a nivel nacional de niños estadounidenses, se encontró una asociación significativa y positiva entre las afecciones alérgicas comunes, en particular la alergia alimentaria, y el TEA. Se justifica una mayor investigación para dilucidar la causalidad y los mecanismos subyacentes.

98. Otro paso hacia la definición de un subtipo inmunomediado del espectro autista
Trastorno

Comentario invitado | Pediatría, 8 de junio de 2018

Dr. Christopher J. McDougle^{1,2}

¹Centro Lurie para el Autismo, Hospital General de Massachusetts, Lexington

²Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina de Harvard, Boston, Massachusetts

Red JAMA abierta. 2018;1(2):e180280. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.0280

Investigación original

Asociación de alergias con el trastorno del espectro autista

Guifeng Xu, MD; Linda G. Snetselaar, PhD; Jin Jing, MD, PhD; Buyun Liu, MD, PhD; Lane Strathearn, MBBS, FRACP, PhD; Wei Bao, Doctor en Medicina, doctorado

En su artículo “Asociación de la alergia alimentaria y otras afecciones alérgicas con el trastorno del espectro autista”, Xu y colegas¹ presentan nuevos datos que se suman al creciente cuerpo de literatura que respalda un subtipo inmunomediado del trastorno del espectro autista (TEA). Los investigadores analizaron datos de la Encuesta nacional de entrevistas de salud, una encuesta de salud anual continua, en curso y representativa a nivel nacional que se lleva a cabo en los Estados Unidos desde 1957. La Encuesta nacional de entrevistas de salud es la principal fuente de información sobre las condiciones de salud de la población estadounidense. En este estudio se utilizaron datos de 1997 a 2016, recopilados mediante una entrevista domiciliaria en persona. Se incluyeron todos los niños de 3 a 17 años con información disponible sobre afecciones alérgicas y TEA. Se preguntó a los encuestados sobre la aparición de una alergia alimentaria o digestiva, cualquier tipo de alergia respiratoria, o eczema o cualquier tipo de alergia cutánea durante los últimos 12 meses. También se preguntó a los encuestados si el niño recibió un diagnóstico de TEA de un médico u otro profesional de la salud. Entre los 199 520 niños en el análisis, 8734 tenían alergia alimentaria, 24 555 tenían alergia respiratoria y 19 399 tenían alergia cutánea. Se informó de TEA diagnosticado por un profesional de la salud en 1868 niños. Los niños con TEA fueron significativamente más propensos que los que no tenían TEA a tener alergia alimentaria (11,25 % frente a 4,25 %), alergia respiratoria (18,73 % frente a 12,08 %) y alergia cutánea

(16,81 % frente a 9,84 %). **La probabilidad de que el niño tuviera TEA fue más del doble entre los niños con alergia alimentaria en comparación con los que no tenían alergia alimentaria; los niños con alergia respiratoria y cutánea también fueron significativamente más propensos a tener TEA, pero en menor magnitud. Si bien no se encontraron diferencias de sexo para la alergia alimentaria, los niños con TEA fueron significativamente más propensos que las niñas con TEA a tener alergia respiratoria y cutánea.**

Estudios previos han identificado una asociación positiva entre la alergia respiratoria y la alergia cutánea y el TEA, como se detalla en el presente artículo. Hasta donde sé, los resultados de Xu et al.¹ son los primeros en documentar con seguridad la asociación entre la alergia alimentaria y el TEA, en parte gracias al gran tamaño de muestra al que accedieron. Los autores se preguntan si esta asociación puede estar relacionada con anomalías del eje intestino-cerebro-conducta que se ha hipotetizado que existen en un subconjunto de individuos con TEA. Dicha asociación se ha descrito tanto en pacientes con TEA como en modelos animales de TEA, en particular en aquellos que utilizan el modelo de activación inmunitaria materna del TEA.² Desde una perspectiva clínica, los pacientes con TEA que son mínimamente verbales o no verbales pueden ser incapaces de describir el dolor y el malestar que experimentan como consecuencia de la alergia alimentaria y la posterior inflamación en el tracto gastrointestinal (GI). En cambio, su malestar físico puede manifestarse como irritabilidad, agresión o autolesión. Es importante destacar la necesidad de que los profesionales de la salud realicen una historia clínica y una exploración física exhaustivas para descartar causas médicas identificables de conducta aberrante, como alergias alimentarias e inflamación gastrointestinal secundaria, antes de iniciar tratamientos diseñados para reducir los problemas de conducta. Además de la patología gastrointestinal, otros trastornos médicos comórbidos comunes que se presentan con el TEA incluyen convulsiones y alteraciones del sueño. Curiosamente, cada una de estas comorbilidades también se ha asociado con procesos inflamatorios.^{3,4} **Es posible que la disfunción gastrointestinal, las convulsiones y los trastornos del sueño, además de las alergias alimentarias, respiratorias y cutáneas, sean comorbilidades médicas que caracterizan el subtipo inmunomediado del TEA.**

Otro hallazgo interesante y potencialmente importante del presente artículo es la falta de una asociación significativa entre la alergia respiratoria y la alergia cutánea y el TEA en niñas. Estos hallazgos concuerdan con informes recientes que indican una marcada diferencia en la vulnerabilidad a la agresión inmunitaria en etapas tempranas de la vida entre ratones machos y hembras en modelos animales de TEA.^{5,6}

En la sección de Discusión de su artículo, Xu y sus colegas¹ revisan otros aspectos de la disfunción inmunitaria reportados en el TEA, incluyendo anomalías en las inmunoglobulinas periféricas, desequilibrio en los subgrupos de linfocitos T y aumento de los niveles de citocinas proinflamatorias en cerebros post mortem de pacientes con TEA. Considerando la asociación significativa entre alergia alimentaria, respiratoria y cutánea en niños con TEA reportada por Xu y sus colegas, junto con numerosos estudios que documentan aspectos de la disfunción inmunitaria en pacientes con TEA y modelos animales específicos de TEA,⁷ cada vez hay más evidencia de que se debe seguir investigando y definiendo un subtipo de TEA inmunomediado.

99. Factores relacionados con el glutatión y el estrés oxidativo en el autismo, una revisión .

Curr Med Chem. 2012;19(23):4000-5.

Ghanizadeh A1, Akhondzadeh S, Hormozi M, Makarem A, Abotorabi-Zarchi M, Firoozabadi A.

Centro de Investigación de Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento, Universidad de Shiraz

Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Shiraz, Irán. ghanizad@sina.tums.ac.ir

Abstracto

Los trastornos del espectro autista son trastornos complejos del neurodesarrollo cuya neurobiología se propone que está asociada con el estrés oxidativo que es inducido por especies reactivas de oxígeno. El proceso de estrés oxidativo puede ser un objetivo para intervenciones terapéuticas. En este estudio, nos propusimos revisar el papel del estrés oxidativo, el glutatión plasmático (GSH) y factores relacionados como las fuentes potenciales de daño al cerebro, así como los posibles factores relacionados que reducen el estrés oxidativo. La capacidad de metilación, el nivel de sulfatos y el nivel total de glutatión están disminuidos en el autismo. Por otro lado, tanto el glutatión oxidado como la proporción de glutatión oxidado a reducido están aumentados en el autismo. Además, la actividad de la glutatión peroxidasa, la superóxido dismutasa y la catalasa, como parte del sistema de estrés antioxidante, está disminuida. **La literatura actual sugiere un desequilibrio de los sistemas de estrés oxidativo y antioxidante en el autismo. El glutatión participa en la neuroprotección contra el estrés oxidativo y la neuroinflamación en el autismo, mejorando el sistema anti-estrés oxidativo. Disminuir el estrés oxidativo podría ser un posible tratamiento para el autismo.**

100. Regresión del desarrollo y disfunción mitocondrial en un niño con autismo

J Child Neurol. Febrero de 2006;21(2):170-2.

Jon S. Poling, MD, PhD, Departamento de Neurología y Neurocirugía del Hospital Johns Hopkins

Jon S. Poling, Richard E. Frye, John Shoffner y Andrew W. Zimmerman

Abstracto

Los trastornos del espectro autista pueden estar asociados con disfunción mitocondrial. Presentamos un caso único de regresión del desarrollo y trastorno de la fosforilación oxidativa en una niña de 19 meses. Anormalidades sutiles en el nivel sérico de creatina quinasa, aspartato aminotransferasa y bicarbonato sérico nos llevaron a realizar una biopsia muscular, que mostró atrofia de miofibras tipo I, aumento del contenido lipídico y reducción de la actividad de la citocromo c oxidasa. Hubo reducciones marcadas en las actividades enzimáticas para los complejos I y III. La actividad del complejo IV (citocromo c oxidasa) estuvo cerca del nivel de confianza del 5%. Para determinar la frecuencia de anomalías de laboratorio de rutina en pacientes similares, realizamos un estudio retrospectivo que incluyó a 159 pacientes con autismo (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales IV y Escala de Calificación del Autismo Infantil) sin diagnóstico previo de trastornos metabólicos y 94 controles de la misma edad con otros trastornos neurológicos. La aspartato aminotransferasa se elevó en el 38% de los pacientes con autismo, en comparación con el 15% de los controles ($p < 0,0001$). El nivel sérico de creatinina también se elevó anormalmente en 22 (47%) de 47 pacientes con autismo. Estos datos sugieren que se recomienda una evaluación metabólica adicional en pacientes con autismo y que los defectos de la fosforilación oxidativa podrían ser prevalentes.

Extracto: « **Los niños que tienen un metabolismo energético celular disfuncional (relacionado con las mitocondrias) podrían ser más propensos a sufrir una regresión autista entre los 18 y los 30 meses de edad si también tienen infecciones o vacunas al mismo tiempo** ».

101. Estrés oxidativo en el autismo: niveles elevados de 3-nitrotirosina cerebelosa. American Journal of Biochemistry and Biotechnology 4 (2): 73-84, 2008

Elizabeth M. Sajdel-Sulkowska, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina de Harvard

Muestra una posible relación entre el mercurio y los cerebros autopsiados de jóvenes con autismo. Un marcador de estrés oxidativo fue un 68,9 % mayor en el cerebro autista que en los controles (un resultado estadísticamente significativo), mientras que los niveles de mercurio fueron un 68,2 % más altos.

Abstracto

Se ha sugerido que el estrés oxidativo y/o los compuestos de mercurio desempeñan un papel importante en la fisiopatología del autismo. Este estudio comparó por primera vez los niveles cerebelosos del marcador de estrés oxidativo 3-nitrotirosina (3-NT), mercurio (Hg) y los niveles del antioxidante selenio (Se) entre sujetos control y autistas. Los homogeneizados de tejido se prepararon en presencia de inhibidores de la proteasa del tejido cerebeloso congelado de sujetos control (n = 10; edad media, 15,5 años; PMI medio, 15,5 horas) y autistas (n = 9; edad media 12,1 años; PMI medio, 19,3 horas). La concentración de 3-NT cerebeloso, determinada por ELISA, en los controles varió de 13,69 a 49,04 pmol g⁻¹ de tejido; la concentración de 3-NT en casos autistas varió de 3,91 a 333,03 pmol g⁻¹ de tejido. El 3-NT cerebeloso medio se elevó en el autismo en un 68,9% y el aumento fue estadísticamente significativo (p = 0,045). El Hg cerebeloso, medido por espectrometría de absorción atómica, varió de 0,9 a 35 pmol g⁻¹ de tejido en los controles (n = 10) y de 3,2 a 80,7 pmol g⁻¹ de tejido en los casos autistas (n = 9); el aumento del 68,2% en el Hg cerebeloso no fue estadísticamente significativo. Sin embargo, hubo una correlación positiva entre los niveles de 3-NT cerebeloso y Hg (r = 0,7961, p = 0,0001). Una pequeña disminución en los niveles de Se cerebeloso en el autismo, medida por espectroscopia de absorción atómica, no fue estadísticamente significativa, pero estuvo acompañada de una reducción del 42,9% en la relación molar de Se a Hg en el cerebelo autista. Aunque preliminares, los resultados del presente estudio agregan marcadores elevados de estrés oxidativo en el cerebro al creciente conjunto de datos que reflejan un mayor estrés oxidativo en el autismo.

Extracto: Los datos preliminares sugieren la necesidad de realizar estudios más amplios sobre

El estrés oxidativo, su relación con los factores ambientales y sus

“Posible atenuación por antioxidantes en el autismo”.

102. Cerebros grandes en el autismo: el desafío de la anormalidad generalizada
Neurocientífico. Octubre 2005;11(5):417-40.

Herbert MR., Universidad de Harvard

Neurología Pediátrica, Centro de Análisis Morfométrico, Hospital General de
Massachusetts, Charleston, MA

Abstracto

El hallazgo más repetido en la neuroanatomía del autismo —la tendencia a cerebros inusualmente grandes— ha resultado paradójico en relación con la especificidad de las anomalías en tres dominios conductuales que definen el autismo. Actualmente, conocemos diversos aspectos sobre este fenómeno, como que los cerebros autistas experimentan un estirón poco después del nacimiento y luego se ralentizan unos pocos años después; que solo los cerebros jóvenes, pero no los mayores, son más grandes en el autismo que en los controles; que la materia blanca contribuye de forma desproporcionada a este aumento de volumen y sigue un patrón no uniforme que sugiere patología posnatal; que la conectividad funcional entre regiones cerebrales autistas está disminuida; y que la neuroinflamación (incluidas la microgliosis y la astrogliosis) parece estar presente en el tejido cerebral autista desde la infancia hasta la edad adulta. Junto con estas anomalías funcionales y del tejido cerebral generalizadas, han surgido teorías sobre anomalías generalizadas o generalizadas del procesamiento de la información neuronal o de la coordinación de señales (como la coherencia central débil, el procesamiento complejo deficiente y la subconectividad), que se argumenta que subyacen a las características conductuales observables específicas del autismo. Esta convergencia de hallazgos y modelos sugiere que es necesario considerar una reformulación de la función y la fisiopatología del autismo basada en sistemas y enfermedades crónicas, y abre la posibilidad de nuevas dianas terapéuticas.

Extracto: « El estrés oxidativo, la inflamación cerebral y la microgliosis han sido ampliamente documentados en asociación con exposiciones tóxicas, incluidos varios metales pesados... la conciencia de que el cerebro, así como las condiciones médicas de los niños con autismo, pueden estar condicionadas por anomalías biomédicas crónicas como la inflamación, abre la posibilidad de que se puedan realizar intervenciones biomédicas significativas mucho más allá de la ventana de neuroplasticidad máxima en la primera infancia, porque ahora se ha socavado la base para suponer que todos los déficits pueden atribuirse a alteraciones fijas del desarrollo temprano en la arquitectura neuronal .»

103. Evidencia de toxicidad, estrés oxidativo y daño neuronal en el autismo

J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2006 Nov-Dic;9(6):485-99.

Kern JK, Jones AM.

Departamento de Psiquiatría, Centro Médico de la Universidad de Texas Southwestern en Dallas, Dallas, Texas

Abstracto

Según la Sociedad Americana del Autismo, el autismo se considera actualmente una epidemia. El aumento en la tasa de autismo, revelado por estudios epidemiológicos e informes gubernamentales, implica la importancia de factores externos o ambientales que podrían estar cambiando. Este artículo analiza la evidencia que respalda que algunos niños con autismo pueden desarrollar autismo por muerte neuronal o daño cerebral en algún momento después del nacimiento como resultado de una lesión neuronal; y aborda la hipótesis de que la toxicidad y el estrés oxidativo podrían ser una causa de la lesión neuronal en el autismo. El artículo describe primero la pérdida de células de Purkinje observada en el autismo, la fisiología y vulnerabilidad de las células de Purkinje, y la evidencia de la pérdida celular posnatal. En segundo lugar, describe el aumento del volumen cerebral en el autismo y su posible relación con la pérdida de células de Purkinje. En tercer lugar, se aborda la evidencia de toxicidad y estrés oxidativo y se discute la posible participación del glutatión. Finalmente, el artículo analiza lo que podría estar sucediendo a lo largo del desarrollo y los múltiples factores que pueden interactuar y hacer que estos niños sean más vulnerables a la toxicidad, el estrés oxidativo y la lesión neuronal.

104. Estrés oxidativo en el autismo

Fisiopatología. Agosto de 2006;13(3):171-81. Publicación electrónica, 12 de junio de 2006.

Chauhan A, Chauhan V.

Instituto de Investigación Básica sobre Discapacidades del Desarrollo del Estado de Nueva York, 1050 Forest Hill Road, Staten Island, NY

Abstracto

El autismo es un trastorno grave del desarrollo con una etiología poco conocida. El estrés oxidativo en el autismo se ha estudiado a nivel de membrana y también midiendo productos de la peroxidación lipídica, agentes desintoxicantes (como el glutatión) y antioxidantes involucrados en el sistema de defensa contra las especies reactivas de oxígeno (ROS). Los marcadores de peroxidación lipídica están elevados en el autismo, lo que indica que el estrés oxidativo está aumentado en esta enfermedad. Los niveles de las principales proteínas antioxidantes séricas, a saber, la transferrina (proteína fijadora de hierro) y la ceruloplasmina (proteína fijadora de cobre), están disminuidos en niños con autismo. Existe una correlación positiva entre los niveles reducidos de estas proteínas y la pérdida de habilidades lingüísticas previamente adquiridas en niños con autismo. Las alteraciones en los niveles de ceruloplasmina y transferrina pueden conducir a un metabolismo anormal del hierro y el cobre en el autismo. Los fosfolípidos de membrana, el objetivo principal de las ROS, también están alterados en el autismo. Los niveles de fosfatidiletanolamina (PE) disminuyen y los de fosfatidilserina (PS)

aumentan en la membrana eritrocitaria de los niños con autismo, en comparación con sus hermanos no afectados. Diversos estudios han sugerido alteraciones en la actividad de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa y la catalasa en el autismo. Además, se han sugerido alteraciones en los niveles de glutatión y del metabolismo de la homocisteína/metionina, aumento de la inflamación, excitotoxicidad y disfunción mitocondrial e inmunitaria en el autismo. Asimismo, factores ambientales y genéticos pueden aumentar la vulnerabilidad al estrés oxidativo en el autismo. En conjunto, estos estudios sugieren un mayor estrés oxidativo en el autismo que podría contribuir al desarrollo de esta enfermedad. Se propone un mecanismo que vincula el estrés oxidativo con anomalías lipídicas de la membrana, inflamación, respuesta inmunitaria aberrante, deterioro del metabolismo energético y excitotoxicidad, lo que conduce a los síntomas clínicos y la patogénesis del autismo.

Extracto: « **Al finalizar este artículo, los participantes podrán: 1. Conocer la evidencia clínica y de laboratorio de un mayor estrés oxidativo en el autismo. 2. Comprender cómo el estado intestinal, cerebral, nutricional y tóxico en el autismo es coherente con un mayor estrés oxidativo. 3. Describir cómo se utilizan los nutrientes antioxidantes en el tratamiento actual del autismo.** »

105. La neurotoxicidad del timerosal está asociada con el agotamiento del glutatión: protección con precursores del glutatión

Neurotoxicología. Enero 2005;26(1):1-8.

James SJ, Slikker W 3rd, Melnyk S, New E, Pogribna M, Jernigan S.

Departamento de Pediatría, Universidad de Arkansas para Ciencias Médicas y

Instituto de Investigación del Hospital Infantil de Arkansas, Little Rock, AR

Abstracto

El timerosal es un antiséptico que contiene 49,5% de etilmercurio que se ha utilizado durante años como conservante en muchas vacunas infantiles y en vacunas contra la gripe. Se ha demostrado que el metilmercurio ambiental es altamente neurotóxico, especialmente para el cerebro en desarrollo. Debido a que el mercurio tiene una alta afinidad por los grupos tiol (sulfhidrilo (-SH)), el antioxidante que contiene tiol, el glutatión (GSH), proporciona la principal defensa intracelular contra la neurotoxicidad inducida por mercurio. Se encontró que las células de neuroblastoma cultivadas tenían niveles más bajos de GSH y una mayor sensibilidad a la toxicidad del timerosal en comparación con las células de glioblastoma que tienen niveles basales más altos de GSH intracelular. **La citotoxicidad inducida por timerosal se asoció con el agotamiento de GSH intracelular en ambas líneas celulares.** El pretratamiento con 100 microM de

éster etílico de glutatión o N-acetilcisteína (NAC), pero no metionina, resultó en un aumento significativo en GSH intracelular en ambos tipos de células. Además, el pretratamiento de las células con éster etílico de glutatión o NAC previno la citotoxicidad con la exposición a 15 μM de timerosal. Si bien el timerosal se ha eliminado recientemente de la mayoría de las vacunas infantiles, aún está presente en las vacunas antigripales administradas a mujeres embarazadas, ancianos y niños en países en desarrollo. El posible efecto protector del GSH o la NAC contra la toxicidad del mercurio justifica mayor investigación como posible terapia complementaria para quienes aún reciben vacunas con timerosal.

106. Metales tóxicos y estrés oxidativo parte I: mecanismos implicados en el daño oxidativo inducido por metales.

Curr Top Med Chem. Diciembre de 2001;1(6):529-39.

Ercal N1, Gurer-Orhan H, Aykin-Burns N.

Universidad de Missouri-Rolla, Departamento de Química, 65409-0010, EE.UU.

nercal@umr.edu

Abstracto

Los metales tóxicos (plomo, cadmio, mercurio y arsénico) se encuentran ampliamente presentes en nuestro entorno. Los seres humanos están expuestos a estos metales a través de numerosas fuentes, como el aire, el agua, el suelo y los alimentos contaminados. Estudios recientes indican que los metales de transición actúan como catalizadores en las reacciones oxidativas de las macromoléculas biológicas, por lo que las toxicidades asociadas a estos metales podrían deberse al daño tisular oxidativo. Los metales redox-activos, como el hierro, el cobre y el cromo, experimentan ciclos redox, mientras que los metales redox-inactivos, como el plomo, el cadmio, el mercurio y otros, agotan los principales antioxidantes de las células, en particular los antioxidantes y enzimas que contienen tioles. Tanto los metales redox-activos como los redox-inactivos pueden provocar un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), como el radical hidroxilo (HO), el radical superóxido (O_2) o el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Una mayor generación de ROS puede saturar las defensas antioxidantes intrínsecas de las células y provocar un estado conocido como «estrés oxidativo». Las células sometidas a estrés oxidativo presentan diversas disfunciones debido a las lesiones causadas por ROS en lípidos, proteínas y ADN. **Por consiguiente, se sugiere que el estrés oxidativo celular inducido por metales puede ser parcialmente responsable de los efectos tóxicos de los metales pesados. Se están realizando varios estudios para determinar el efecto de la suplementación con antioxidantes tras la exposición a metales pesados. Los datos sugieren que los antioxidantes pueden**

desempeñar un papel importante en la reducción de algunos riesgos asociados a los metales pesados. Para demostrar la importancia del uso de antioxidantes en la intoxicación por metales pesados, es necesario revisar los mecanismos bioquímicos pertinentes del estrés oxidativo inducido por metales.

107. El adyuvante de aluminio vinculado a la enfermedad de la Guerra del Golfo induce la muerte de neuronas motoras en ratones.

Neuromolecular Med. 2007;9(1):83-100.

Petrik MS, Wong MC, Tabata RC, Garry RF, Shaw CA.

Departamento de Oftalmología y Programa de Neurociencia, Universidad de Columbia Británica, Vancouver, Columbia Británica, Canadá.

Abstracto

La enfermedad de la Guerra del Golfo (EG) afecta a un porcentaje significativo de veteranos del conflicto de 1991, pero su origen sigue siendo desconocido. Algunos casos de EG se asocian con una mayor incidencia de esclerosis lateral amiotrófica y otros trastornos neurológicos. Si bien muchos factores ambientales se han vinculado a la EG, el papel de la vacuna contra el ántrax ha sido objeto de un creciente escrutinio. Entre los componentes potencialmente tóxicos de la vacuna se encuentran los adyuvantes hidróxido de aluminio y escualeno. Para examinar si estos compuestos podrían contribuir a los déficits neuronales asociados a la EG, se desarrolló un modelo animal para examinar el posible impacto neurológico del hidróxido de aluminio, el escualeno o la combinación de hidróxido de aluminio con escualeno. Se inyectaron los adyuvantes a ratones CD-1 machos jóvenes de colonias en dosis equivalentes a las administradas al personal militar estadounidense. Todos los ratones fueron sometidos a una serie de pruebas motoras y cognitivo-conductuales durante un período de 6 meses después de las inyecciones. Tras el sacrificio, se examinaron los tejidos del sistema nervioso central mediante inmunohistoquímica en busca de evidencia de inflamación y muerte celular. Las pruebas de comportamiento mostraron déficits motores en el grupo de tratamiento con aluminio, que se expresaron como una disminución progresiva de la fuerza medida mediante la prueba de suspensión en malla de alambre (déficit final a las 24 semanas; alrededor del 50%). Se observaron déficits cognitivos significativos en el aprendizaje del laberinto acuático en el grupo de aluminio y escualeno combinados (4,3 errores por ensayo) en comparación con los controles (0,2 errores por ensayo) después de 20 semanas. Se identificaron neuronas apoptóticas en los animales inyectados con aluminio que mostraron un marcado de caspasa-3 activada significativamente mayor en la médula espinal lumbar (255%) y la corteza motora primaria (192%) en comparación con los controles. Los grupos tratados con aluminio también mostraron una pérdida significativa de neuronas motoras (35%) y un mayor número de astrocitos (350%) en la

médula espinal lumbar. Los hallazgos sugieren un posible papel del adyuvante de aluminio en algunas características neurológicas asociadas con GWI y posiblemente un papel adicional para la combinación de adyuvantes.

108. Enriquecimiento de niveles elevados de F2t-isoprostano plasmático en individuos con autismo que están estratificados por la presencia de disfunción gastrointestinal PLoS ONE 8(7): e68444.

Gorrindo P, Lane CJ, Lee EB, McLaughlin B, Levitt P (3 de julio de 2013)

Financiación: Este trabajo fue financiado en parte por premios de los Institutos Nacionales de Salud.

Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano R21HD065289 (PL),

Instituto Nacional de Ciencias Médicas Generales T32GM07347 para Vanderbilt

Programa de Formación de Científicos Médicos (PG), Centro Nacional de Investigación

Recursos TL1RR024978 (PG) y Centro Nacional para el Avance de la Traducción

Ciencias UL1TR000445 para el Instituto Vanderbilt de Ciencias Clínicas y Traslacionales

Investigación. El Centro de Investigación sobre Autismo de Marino brindó apoyo adicional.

Instituto, el Centro de Investigación Clínica Pediátrica de la Universidad de Vanderbilt, la Fundación de la Familia Scott y el Sitio de la Red de Tratamiento del Autismo de Vanderbilt, un programa financiado por Autism Speaks.

Resumen: La etiología es desconocida en la mayoría de las personas con trastorno del espectro autista (TEA). Una estrategia para investigar la patogénesis es estratificar este trastorno heterogéneo con base en una característica fenotípica prominente que contribuye a la homogeneidad dentro de los estratos poblacionales. La disfunción gastrointestinal (DGI) coexistente caracteriza a un subgrupo de niños con TEA. Nuestro objetivo actual fue investigar una posible medida fisiopatológica para probar la hipótesis de que los niños con TEA y DGI presentan una disfunción metabólica más grave que los niños con TEA únicamente, dado que el cerebro y el sistema gastrointestinal altamente metabólicamente activos pueden contribuir aditivamente a un deterioro medible. Se midieron los niveles plasmáticos de F2t-isoprostanos (F2-IsoPs), un biomarcador de referencia del estrés oxidativo, en 87 niños en cuatro grupos: DGIAS, TEA únicamente, DGI únicamente y no afectados. Los niveles de F2-IsoP se elevaron en los tres grupos clínicos en comparación con el grupo no afectado, con el grupo TEA-IDG significativamente más elevado que el grupo TEA solo (media, DE en pg/mg: TEA-IDG 53,6, 24,4; TEA solo 36,5, 13,3; $p = 0,007$). Tras ajustar por edad, sexo y niveles de

triglicéridos, los niveles de F2-IsoP se mantuvieron significativamente diferentes entre los grupos de estudio, con un tamaño del efecto moderado de $\eta^2 = 0,187$ ($p = 0,001$). **El aumento del estrés oxidativo periférico es coherente con, y podría contribuir a, los deterioros funcionales más graves en el grupo TEA-IDG.** Con características médicas, metabólicas y conductuales únicas en niños con TEA-GID, los hallazgos actuales sirven como una justificación convincente tanto para los enfoques individualizados de atención clínica como para los estudios integrados de enriquecimiento de biomarcadores en subgrupos de TEA que pueden abordar mejor la etiología compleja del TEA.

109. Inflamación y autofagia: un punto convergente entre el autismo

Factores genéticos y ambientales relacionados con el trastorno del espectro autista (TEA): atención especial a los adyuvantes de aluminio

Tóxicos 2022 31 de agosto;10(9):518. doi: 10.3390/toxics10090518.

Loïc Angrand 1 2 3 4 5 , Jean-Daniel Masson 1 2 , Alberto Rubio-Casillas

6 7 , Marika Nosten-Bertrand 3 4 5 , Guillemette Crépeaux 1 2 Afiliaciones

1. Univ Paris Est Créteil, INSERM, IMRB, F-94010 Créteil, Francia.
2. Escuela Nacional de Veterinaria de Alfort IMRB, F-94700 Maisons-Alfort, Francia.
3. INSERM UMR-S 1270, 75005 París, Francia.
4. Universidad de la Sorbona, Campus Pierre y Marie Curie, 75005 París, Francia.
5. Institut du Fer à Moulin, 75005 París, Francia.
6. Biology Laboratory, Autlán Regional Preparatory School, University of Guadalajara, Autlán 48900, Jalisco, Mexico.
7. Autlán Regional Hospital, Health Secretariat, Autlán 48900, Jalisco, Mexico.

Abstracto

El trastorno del espectro autista (TEA), la esquizofrenia y el trastorno bipolar son trastornos del neurodesarrollo (TND) genéticamente complejos y heterogéneos, resultantes de factores genéticos e interacciones gen-ambiente (GxE), cuyo inicio se produce en las primeras etapas del desarrollo cerebral. Avances recientes destacan la relación entre el TEA y (i) la inmunogenética, el neurodesarrollo y la inflamación, y (ii) las alteraciones de la autofagia, un proceso crucial del neurodesarrollo implicado en la poda sináptica. Entre los diversos factores ambientales que causan riesgo de TEA, las vacunas con aluminio (Al) inyectadas durante períodos críticos han recibido especial atención y suscitado importantes interrogantes científicos. El objetivo de esta revisión es analizar el conocimiento actual sobre el papel de la inflamación temprana, la disfunción inmunitaria y la autofagia en el TEA, así como los estudios preclínicos que

cuestionan el impacto de los adyuvantes de Al en la maduración cerebral e inmunitaria. Destacamos los avances más recientes y la falta de datos epidemiológicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos, lo que constituye una laguna científica. Proponemos investigaciones adicionales, como estudios genéticos que podrían contribuir a identificar poblaciones en riesgo genético, mejorar el diagnóstico y potencialmente el desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas.

Extractos:

“ Como resultado de estas pruebas (datos epidemiológicos, clínicos y preclínicos) que apuntan a una posible asociación causal entre la exposición temprana a ABA y un mayor riesgo de TEA, ahora se están considerando nuevas hipótesis sobre las consecuencias neurológicas e inmunológicas de las vacunas que contienen ABA y nuevas estrategias clínicas (es decir, posponer las vacunas que contienen ABA y reemplazar los ABA con fosfato de calcio) .

Nuestra revisión presenta la falta de datos científicos fundamentales que demuestren que los adyuvantes de Al son seguros y no inducen efectos secundarios a largo plazo. Además, respalda la investigación adicional sobre los efectos de la exposición temprana a adyuvantes de Al en combinación con factores de susceptibilidad genética, como la autofagia y los genes que regulan el sistema inmunitario y la inflamación. Dado que la creciente evidencia demuestra que la modulación de los niveles de autofagia puede aumentar el riesgo de TND, estos estudios dilucidarán una nueva etiología para estos complejos trastornos y contribuirán al desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas .

110. Niveles reducidos de mercurio en los primeros cortes de pelo de niños autistas .

Int J Toxicol. 2003 julio-agosto;22(4):277-85.

Holmes AS, Blaxill MF, Haley BE.

Abstracto

Las tasas de autismo reportadas han aumentado drásticamente en Estados Unidos y el Reino Unido. Un posible factor subyacente a estos aumentos es la mayor exposición al mercurio a través de vacunas que contienen timerosal, pero la exposición a las vacunas debe evaluarse en el contexto de las exposiciones acumuladas durante la gestación y la primera infancia. Las tasas diferenciales de eliminación de mercurio posnatal podrían explicar por qué exposiciones similares durante la gestación y la infancia producen efectos neurológicos variables. Se obtuvieron muestras del primer corte de pelo de 94 niños diagnosticados con autismo según los criterios del Manual Diagnóstico y

Estadístico de los Trastornos Mentales, 4.^a edición (DSM IV) y 45 controles emparejados por edad y sexo. Se recopiló información sobre dieta, empastes de amalgama dental, historial de vacunación, administración de inmunoglobulina Rho D y gravedad de los síntomas autistas mediante una encuesta materna y observación clínica. Los niveles de mercurio en el cabello en el grupo de niños con autismo fueron de 0,47 ppm frente a 3,63 ppm en los controles, una diferencia significativa. Las madres del grupo de niños con autismo presentaron niveles significativamente más altos de exposición al mercurio a través de inyecciones de inmunoglobulina Rho D y empastes de amalgama que las madres del grupo control. Dentro del grupo autista, los niveles de mercurio en el cabello variaron significativamente entre los niños con autismo leve, moderado y severo, con niveles medios de grupo de 0,79, 0,46 y 0,21 ppm, respectivamente. Los niveles de mercurio en el cabello entre los controles se correlacionaron significativamente con el número de empastes de amalgama de las madres y su consumo de pescado, así como con la exposición al mercurio a través de vacunas infantiles, correlaciones que estaban ausentes en el grupo autista. Los patrones de excreción del cabello entre los bebés autistas se redujeron significativamente en relación con el control. Estos datos ponen en duda la eficacia del análisis tradicional del cabello como medida de la exposición total al mercurio en un subconjunto de la población. A la luz de la plausibilidad biológica del papel del mercurio en los trastornos del desarrollo neurológico, el presente estudio proporciona más información sobre un posible mecanismo por el cual las exposiciones tempranas al mercurio podrían aumentar el riesgo de autismo.

111. Una serie de casos de niños con aparentes encefalopatías tóxicas por mercurio que se manifiestan con síntomas clínicos de trastorno autista regresivo.

J Toxicol Environ Health A. 15 de mayo de 2007;70(10):837-51.

Geier DA, Geier SR.

Instituto de Enfermedades Crónicas, Inc., Silver Spring, Maryland, EE.UU.

Abstracto

Los trastornos del espectro autista (TEA) se caracterizan por deficiencias en las relaciones sociales y la comunicación, conductas repetitivas y patrones estereotipados de movimiento anormal. Es evidente que, si bien los factores genéticos son importantes para la patogénesis de los TEA, la exposición al mercurio puede inducir disfunciones inmunitarias, sensoriales, neurológicas, motoras y conductuales similares a los rasgos que definen o se asocian con los TEA. La Junta de Revisión Institucional del Instituto de Enfermedades Crónicas (Oficina para la Protección de la Investigación Humana, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU., número de IRB IRB00005375) aprobó el presente estudio. Se analiza una serie de casos de nueve pacientes que se presentaron en los Centros Genéticos de América para una evaluación

genética/de desarrollo. Ocho de los nueve pacientes (a un paciente se le encontró un TEA debido al síndrome de Rett) (a) tenían TEA regresivos; (b) tenían niveles elevados de andrógenos; (c) excretaban cantidades significativas de mercurio después del desafío de quelación; (d) tenían evidencia bioquímica de una función disminuida en sus vías de glutatión; (e) no tenían exposición significativa conocida a mercurio, excepto por vacunas que contenían timerosal/preparaciones de inmunoglobulina Rho(D); y (f) se descartaron causas alternativas para sus TEA regresivos. Hubo una relación dosis-respuesta significativa entre la gravedad de los TEA regresivos observados y la dosis total de mercurio que los niños recibieron de las vacunas que contenían timerosal/preparaciones de inmunoglobulina Rho(D). Con base en los diagnósticos diferenciales, 8 de los 9 pacientes examinados estuvieron expuestos a mercurio significativo de preparaciones biológicas/vacunas que contenían timerosal durante sus períodos de desarrollo fetal/infantil, y posteriormente, entre los 12 y los 24 meses de edad, **estos niños que previamente se desarrollaron normalmente sufrieron encefalopatías tóxicas por mercurio que se manifestaron con síntomas clínicos consistentes con TEA regresivos. La evidencia de intoxicación por mercurio debe considerarse en el diagnóstico diferencial como contribuyente a algunos TEA regresivos .**

112. La prevalencia cambiante del autismo en California

Revista de autismo y trastornos del desarrollo, abril de 2003

Mark Blaxill, MBA

Este estudio ayuda a refutar la suposición hecha por algunos investigadores de que la epidemia de autismo puede deberse únicamente a la «sustitución diagnóstica».

Extracto: « **Han sugerido que la 'sustitución diagnóstica' explica un aparente aumento en la incidencia del autismo en California que no es real. Esta hipótesis de sustitución no se sustenta en análisis adecuados y detallados de los datos de California** ».

113 Tendencias de prevalencia del autismo en California desde 1931 hasta 2014 y comparación con los datos nacionales de TEA de IDEA y ADDM.

J Autism Dev Disord. 5 de julio de 2018.

Nevison C, Blaxill M, Zahorodny W.

Abstracto

Las tendencias temporales de la prevalencia del autismo en EE. UU. a partir de tres conjuntos de datos en curso [Ley de Educación para Personas con Discapacidades, Red de Monitoreo del Autismo y las Discapacidades del Desarrollo y Departamento de

Servicios del Desarrollo de California (CDDS)] se calculan mediante dos métodos diferentes: (1) seguimiento de la edad constante de niños de 8 años y (2) instantáneas resueltas por edad. Los datos son consistentes entre los métodos al mostrar una fuerte tendencia ascendente a lo largo del tiempo. La prevalencia del autismo en el conjunto de datos CDDS, el más extenso de los tres registros, aumentó del 0,001 % en la cohorte de nacidos en 1931 al 1,2 % entre los niños de 5 años nacidos en 2012. **Este aumento comenzó alrededor de ~1940 a un ritmo que se ha acelerado gradualmente con el tiempo, incluyendo puntos de cambio notables alrededor de los años de nacimiento de 1980, 1990 y, más recientemente, 2007.**

114. Desregulación de citocinas en los trastornos del espectro autista (TEA): posible papel del entorno

Paula E. Goines¹ y Paul Ashwood²

Neurotoxicol Teratol. Manuscrito del autor; disponible en PMC el 1 de marzo de 2014.

Universidad de California, Davis, Facultad de Medicina Veterinaria, Departamento de Biociencias moleculares, Sacramento, CA, EE. UU.

Universidad de California, Davis, Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Microbiología e Inmunología, Sacramento, CA, EE. UU.

Abstracto

Los trastornos del espectro autista (TEA) son enfermedades del neurodesarrollo que afectan a un número alarmante de personas. La base etiológica del TEA no está clara, y la evidencia sugiere que involucra factores tanto genéticos como ambientales. Existen numerosos informes de desequilibrios de citocinas en el TEA. Estos desequilibrios podrían tener un papel patogénico o ser marcadores de influencias genéticas y ambientales subyacentes. Las citocinas actúan principalmente como mediadoras de la actividad inmunológica, pero también tienen interacciones significativas con el sistema nervioso. Participan en el desarrollo y la función neuronal normal, y la actividad inapropiada puede tener diversas implicaciones neurológicas. Por lo tanto, es posible que la desregulación de las citocinas contribuya directamente a la disfunción neuronal en el TEA. Además, los perfiles de citocinas cambian drásticamente ante infecciones, enfermedades y exposiciones tóxicas. Por lo tanto, los desequilibrios pueden representar una respuesta inmunitaria a los factores ambientales que contribuyen al TEA. La siguiente revisión se presenta en dos partes principales. En primer lugar, analizamos citocinas seleccionadas implicadas en el TEA, como IL-1B, IL-6, IL-4, IFN- γ y TGF-B, y nos centramos en su función en el sistema nervioso. En segundo lugar, exploramos diversos factores ambientales neurotóxicos que podrían estar implicados

en los trastornos y nos centramos en su impacto inmunológico. **Esta revisión representa un modelo emergente que reconoce la importancia de los factores genéticos y ambientales en la etiología del TEA. Proponemos que el sistema inmunitario proporciona pistas cruciales sobre la naturaleza de las interacciones entre genes y ambiente que subyacen a la fisiopatología del TEA.**

115. Sustitución diagnóstica por discapacidad intelectual: una explicación errónea del aumento del autismo

Revista de autismo y trastornos del desarrollo. Primera edición en línea: 6 de junio de 2017, DOI:

10.1007/s10803-017-3187-0

Cynthia D. Nevison, Mark Blaxill

Abstracto

Las tendencias temporales en la prevalencia del trastorno del espectro autista (TEA) y la discapacidad intelectual (DI) a partir de los datos de la Ley de Educación para Individuos con Discapacidades de los Estados Unidos se calcularon de 2000 a 2011 para cada estado y cada edad de 6 a 17 años. **Estas tendencias no respaldaron la hipótesis de que la sustitución diagnóstica por DI puede explicar el aumento del TEA en las últimas décadas**, aunque la hipótesis pareció más plausible cuando los datos se agregaron en todos los estados y edades. La prevalencia de DI a nivel nacional disminuyó drásticamente en las últimas dos décadas, pero la disminución fue impulsada principalmente por ~15 estados que representan solo una cuarta parte de la población escolar de los EE. UU. **Más comúnmente, incluso en los estados más poblados, la prevalencia de DI se mantuvo relativamente constante mientras que la prevalencia de TEA aumentó drásticamente.**

116 Endofenotipo deficiente en energía mitocondrial en el autismo

Revista Estadounidense de Bioquímica y Biotecnología 4 (2): 198-207, 2008

J. Jay Gargus y Faiqa Imtiaz

Departamento de Fisiología y Biofísica y Departamento de Pediatría, Sección de Genética Humana, Facultad de Medicina, Universidad de California, Irvine, Laboratorio de Diagnóstico Árabe, Hospital Especialista y Centro de Investigación Rey Faisal

Resumen: Si bien la evidencia apunta a una etiología multigénica de la mayoría de los casos de autismo, la fisiopatología del trastorno aún no se ha definido y se desconocen los genes subyacentes y las vías bioquímicas que los regulan. Se considera que el

autismo está influenciado por una combinación de diversos factores genéticos, ambientales e inmunológicos; más recientemente, la evidencia ha sugerido que una mayor vulnerabilidad al estrés oxidativo podría estar implicada en la etiología de este trastorno multifactorial.

Además, estudios recientes han señalado un subconjunto de autismo asociado con el endofenotipo bioquímico de la deficiencia de energía mitocondrial, identificado como un deterioro sutil en la oxidación de grasas y carbohidratos. Este fenotipo es similar, pero más sutil que los observados en los defectos mitocondriales clásicos. En algunos casos, están emergiendo los inicios de las bases genéticas de estos defectos mitocondriales, como la disfunción mitocondrial leve y la deficiencia secundaria de carnitina observada en el subconjunto de pacientes autistas con una duplicación invertida del cromosoma 15q11-q13. Además, están comenzando a surgir casos raros de autismo familiar asociado con el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) o asociado con anomalías en la homeostasis del calcio celular, como la hipertermia maligna o la arritmia cardíaca. **Estos casos especiales sugieren que la fisiopatología del autismo puede comprender vías que están directa o indirectamente involucradas en la producción de energía mitocondrial** y para investigar más a fondo esta conexión, tres nuevas vías parecen dignas de exploración: 1) estudios clínicos metabólicos que provoquen estrés de ejercicio aeróbico controlado para expandir el fenotipo bioquímico, 2) matrices de expresión de alto rendimiento para examinar directamente la actividad de los genes subyacentes a estas vías bioquímicas y 3) sistemas modelo, ya sea basados en células madre neuronales u organismos genéticos modelo, para descubrir nuevas entradas genéticas y ambientales en estas vías.

117 Puentes entre las células y la cognición en la fisiopatología del autismo:
biología

Vías hacia la plasticidad y la función cerebral defectuosa

Revista Estadounidense de Bioquímica y Biotecnología 4 (2): 167-176, 2008

Matthew P. Anderson, Brian S. Hooker y Martha R. Herbert

Departamentos de Neurología y Patología, Facultad de Medicina de Harvard/Beth Israel

Centro Médico Deaconess, Institutos de Medicina de Harvard, Alto Rendimiento

Equipo de Biología, Dirección de Ciencias Fundamentales, Instituto Nacional del Pacífico
Noroeste

Laboratorio, Neurología Pediátrica/Centro de Análisis Morfométrico,

Hospital General de Massachusetts/Facultad de Medicina de Harvard y Centro para el Desarrollo Infantil y Adolescente, Cambridge Health Alliance/Facultad de Medicina de Harvard

Resumen: Revisamos la evidencia que respalda un modelo según el cual el proceso patológico subyacente al autismo podría iniciarse cuando una agresión ambiental, infecciosa, convulsiva o autoinmune, intrauterina o postnatal temprana, desencadena una respuesta inmunitaria que aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) en el cerebro, lo que provoca daño al ADN (nuclear y mitocondrial) y bloqueo de enzimas metabólicas. Estos factores de estrés inflamatorios y oxidativos persisten más allá del desarrollo temprano (con posibles exacerbaciones adicionales), produciendo consecuencias funcionales continuas. En órganos con una alta demanda metabólica, como el sistema nervioso central, el uso continuo de mitocondrias con ADN dañado y función enzimática metabólica deteriorada puede generar ERO adicionales, lo que provocará una activación persistente del sistema inmunitario innato, lo que conlleva una mayor producción de ERO. Este mecanismo se autosostendría y posiblemente empeoraría progresivamente. La disfunción mitocondrial y la alteración de las vías de transducción de señales redox presentes en el autismo conspirarían para activar tanto la astrogliía como la microgliía. Estas células activadas pueden entonces iniciar una respuesta génica proinflamatoria de amplio espectro. Más allá de los efectos directos de las ROS sobre la función neuronal, los receptores neuronales que se unen a los mediadores inflamatorios pueden inhibir la señalización neuronal para protegerlas del daño excitotóxico durante diversas agresiones patológicas (p. ej., infecciones). **En el autismo, las respuestas neuroinflamatorias excesivas podrían no solo influir en los procesos de desarrollo neuronal, sino también afectar significativamente la señalización neuronal implicada en la cognición de forma continua.** Este modelo realiza predicciones específicas en pacientes y modelos animales experimentales y sugiere diversos puntos de intervención. Nuestro modelo de mecanismos fisiopatológicos potencialmente reversibles en el autismo nos motiva a esperar que pronto aparezcan terapias eficaces.

118. Toxicidad de metales pesados, con énfasis en el mercurio

John Neustadt, ND, y Steve Pieczenik, MD, PhD

Revisión de la investigación

Conclusión: Los metales son omnipresentes en nuestro entorno y la exposición a ellos es inevitable. Sin embargo, no todas las personas acumulan niveles tóxicos de metales ni presentan síntomas de toxicidad por metales, lo que sugiere que la genética influye en

su potencial para dañar la salud. **La toxicidad por metales causa disfunción multisistémica, que parece estar mediada principalmente por el daño mitocondrial causado por la depleción de glutatión.**

Una prueba de detección precisa puede aumentar la probabilidad de identificar a pacientes con posible toxicidad por metales. El método de detección más preciso para evaluar la exposición crónica a metales y la carga de metales en el organismo es una prueba de orina provocada.

119. Evidencia de disfunción mitocondrial en el autismo e implicaciones para

Tratamiento

Revista Estadounidense de Bioquímica y Biotecnología 4 (2): 208-217, 2008

Daniel A. Rossignol, J. Jeffrey Bradstreet, Centro Internacional de Recursos para el Desarrollo Infantil,

Abstracto

Las enfermedades mitocondriales clásicas se presentan en un subgrupo de personas con autismo y suelen estar causadas por anomalías genéticas o déficits de la vía respiratoria mitocondrial. Sin embargo, en muchos casos de autismo, existe evidencia de disfunción mitocondrial (DMT) sin las características clásicas asociadas a la enfermedad mitocondrial. La DMT parece ser más común en el autismo y presenta signos y síntomas menos graves. No se asocia con una patología mitocondrial discernible en muestras de biopsia muscular, a pesar de la evidencia objetiva de una disminución de la función mitocondrial. **La exposición a toxinas ambientales es la etiología probable de la DMT en el autismo. Esta disfunción contribuye a una serie de síntomas diagnósticos y comorbilidades observadas en el autismo, entre ellos: deterioro cognitivo, déficits del lenguaje, metabolismo energético anormal, problemas gastrointestinales crónicos, anomalías en la oxidación de ácidos grasos y aumento del estrés oxidativo. La DMT y el estrés oxidativo también pueden explicar la alta proporción de hombres a mujeres encontrada en el autismo debido a la mayor vulnerabilidad masculina a estas disfunciones.**

Se han identificado biomarcadores de disfunción mitocondrial, pero parecen estar ampliamente infrautilizados a pesar de las intervenciones terapéuticas disponibles. La suplementación nutricional para disminuir el estrés oxidativo, junto con factores para mejorar el glutatión reducido, así como la oxigenoterapia hiperbárica (TOHB), representan enfoques fundamentados y justificados. Se espera que la fisiopatología subyacente y los síntomas autistas de las personas afectadas mejoren o dejen de empeorar una vez que se implemente un tratamiento eficaz para la DMTA.

120. Evidencia de disfunción mitocondrial en el autismo: vínculos bioquímicos, asociaciones genéticas y mecanismos no energéticos

Oxide Med Cell Longev. 29 de mayo de 2017.

Keren K. Griffiths y Richard J. Levy

Departamento de Anestesiología, Centro Médico de la Universidad de Columbia, Nueva York, NY, EE. UU.

Abstracto

El trastorno del espectro autista (TEA), la discapacidad del desarrollo de más rápido crecimiento en Estados Unidos, representa un grupo de trastornos del neurodesarrollo que se caracterizan por una interacción social y una comunicación deficientes, así como por un comportamiento restringido y repetitivo. Se desconoce la causa subyacente del autismo y la terapia se limita actualmente a abordar las anomalías conductuales. Estudios recientes sugieren una relación entre la disfunción mitocondrial y el TEA. En este artículo, revisamos la evidencia que demuestra esta posible conexión. Nos centramos específicamente en los vínculos bioquímicos, las asociaciones genéticas, los mecanismos no energéticos y las nuevas estrategias terapéuticas.

Conclusión

La literatura revisada aquí sugiere una relación entre las anomalías en la homeostasis mitocondrial y el TEA, y proporciona evidencia bioquímica y genética que respalda el papel de la disfunción mitocondrial en la patogénesis del fenotipo autista. Desde el punto de vista mecanístico, la conexión podría implicar defectos en la capacidad bioenergética, así como en vías no energéticas. Sin embargo, no está claro si las alteraciones mitocondriales causan el TEA o si simplemente están asociadas con el proceso patológico. Las respuestas conductuales positivas de los pacientes a las terapias convencionales para la enfermedad mitocondrial son prometedoras; sin embargo, se necesita más investigación. Los trabajos futuros deberían centrarse en determinar cómo la disfunción mitocondrial causa el fenotipo autista, así como cómo los defectos en la homeostasis mitocondrial predisponen a las personas al TEA mediante la interacción con toxinas ambientales, factores dietéticos y modificaciones epigenéticas durante períodos críticos del desarrollo. Establecer una relación causal entre la disfunción mitocondrial y el TEA y dilucidar los mecanismos exactos permitirá el desarrollo de terapias dirigidas con mayor precisión en el futuro. En última instancia, con un mejor conocimiento y la innovación, algún día podremos prevenir o curar el autismo.

121. La proximidad a fuentes puntuales de liberación de mercurio ambiental como predictor de la prevalencia del autismo

Salud y lugar, 2008

Raymond F. Palmer, Stephen Blanchard, Robert Wood

Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas, San Antonio Departamento de Medicina Familiar y Comunitaria, Universidad Nuestra Señora del Lago, San Antonio, Texas, Presidente del Departamento de Sociología

Este estudio debe considerarse como un primer paso para generar hipótesis y examinar el posible papel del mercurio ambiental en los trastornos del desarrollo infantil. Se desconocen las vías de exposición específicas, la dosis, el momento de exposición y la susceptibilidad individual. **Sospechamos que la exposición persistente a dosis bajas a diversos tóxicos ambientales, incluido el mercurio, que se produce durante periodos críticos del desarrollo neuronal en niños genéticamente susceptibles (con una capacidad reducida para metabolizar los tóxicos acumulados) puede aumentar el riesgo de trastornos del desarrollo como el autismo.** Identificar con éxito la combinación específica de exposiciones ambientales y susceptibilidades genéticas puede orientar el desarrollo de estrategias de intervención preventivas específicas.

122. Epidemiología del trastorno del espectro autista en Portugal: prevalencia, caracterización clínica y afecciones médicas

Medicina del Desarrollo y Neurología Infantil, 2007

Guiomar Oliveira MD PhD, Centro de Desarrollo Infantil, Hospital Pediátrico de Coimbra; Assunção Ataíde BSc, Dirección Regional de Educación de la Región Central de Coimbra;

Carla Marques MSc, Centro de Desarrollo Infantil, Hospital Pediátrico de Coimbra; Teresa S Miguel BSc, Dirección Regional de Educación del Centro,

Coímbra;

Ana Margarida Coutinho Licenciada en Ciencias, Instituto de Ciencias Gulbenkian, Oeiras; Luisa

Mota-Vieira PhD, Unidad de Genética y Patología Molecular, Hospital de

Divino Espírito Santo, Ponta Delgada, Azores; Esmeralda Gonçalves PhD; Nazaré Mendes Lopes PhD, Facultad de Ciencias y Tecnología, Universidad de Coimbra; Vítor Rodrigues MD PhD; Henrique Carmona da Mota MD PhD, Facultad de Medicina, Universidad de Coimbra, Coimbra; Astrid Moura Vicente PhD, Instituto de Ciencias Gulbenkian, Oeiras, Portugal.

*Correspondencia al primer autor en Hospital Pediátrico de Coimbra, Av Bissaya Barreto, 3000-076 Coimbra, Portugal. Correo electrónico: guiomar@hpc.chc.min-saude.pt

Resumen: El objetivo de este estudio fue estimar la prevalencia del trastorno del espectro autista (TEA) e identificar su caracterización clínica y las condiciones médicas en una población pediátrica en Portugal. Se realizó una encuesta escolar en escuelas primarias, dirigida a 332 808 niños en edad escolar en el continente y 10 910 en las islas Azores. Los niños derivados fueron evaluados directamente utilizando el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (4.ª ed.), la Entrevista Diagnóstica de Autismo Revisada y la Escala de Calificación del Autismo Infantil. Se realizó la historia clínica y una investigación de laboratorio. En paralelo, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de múltiples fuentes de niños con autismo conocido en una región restringida. La prevalencia global de TEA por 10 000 fue de 9,2 en el continente y de 15,6 en las Azores, con intrigantes diferencias regionales. **Se documentó una diversidad de condiciones médicas asociadas en el 20%, con una tasa inesperadamente alta de trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial.**

123. El timerosal induce la apoptosis de las células neuronales al provocar la liberación de citocromo c y del factor inductor de apoptosis de las mitocondrias.

Revista Internacional de Medicina Molecular, 2006

Yel L, Brown LE, Su K, Gollapudi S, Gupta S. Departamento de Medicina, Universidad de California, Irvine, CA 92697, EE. UU. lyel@uci.edu

Existe una creciente preocupación mundial sobre los riesgos neurológicos del timerosal (tiosalicilato de etilmercurio), un compuesto orgánico de mercurio comúnmente utilizado como conservante antimicrobiano. En este estudio, demostramos que el timerosal, en concentraciones nanomolares, induce la muerte celular neuronal a través de la vía mitocondrial. El timerosal, de forma dependiente de la concentración y el tiempo, disminuyó la viabilidad celular, según se evaluó mediante tinción con calceína-etidio, y causó apoptosis, detectada mediante el colorante Hoechst 33258. La apoptosis inducida por timerosal se asoció con la despolarización de la membrana mitocondrial, la generación de especies reactivas de oxígeno y la liberación de citocromo c y factor inductor de apoptosis (AIF) de la mitocondria al citosol. Aunque el timerosal no afectó la expresión celular de Bax a nivel proteico, observamos la translocación de Bax del citosol a la mitocondria. Finalmente, la caspasa-9 y la caspasa-3 se activaron en ausencia de la activación de la caspasa-8. Nuestros datos sugieren que el timerosal causa apoptosis en células de neuroblastoma al cambiar el microambiente mitocondrial.

124 Apoptosis inducida por timerosal mediada por mitocondrias en una línea celular de neuroblastoma humano (SK-N-SH) .

Neurotoxicología. 2005

Humphrey ML, Cole MP, Pendergrass JC, Kiningham KK. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina Joan C. Edwards, Universidad Marshall, Huntington, WV 25704-9388, EE. UU.

La exposición ambiental a mercuriales continúa siendo un problema de salud pública debido a sus efectos nocivos sobre la función inmunitaria, renal y neurológica. Recientemente, se ha cuestionado la seguridad del timerosal, un conservante que contiene etilmercurio y que se utiliza en vacunas, debido a la exposición de bebés durante la inmunización. Se ha informado que los mercuriales causan apoptosis en neuronas cultivadas; sin embargo, las vías de señalización que resultan en la muerte celular no han sido bien caracterizadas. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue identificar el modo de muerte celular en un modelo in vitro de neurotoxicidad inducida por timerosal y, más específicamente, dilucidar las vías de señalización que podrían servir como dianas farmacológicas. Dentro de las 2 h de exposición al timerosal (5 microM) a la línea celular de neuroblastoma humano, SK-N-SH, se observaron cambios morfológicos, incluyendo alteraciones de la membrana y contracción celular. La viabilidad celular, evaluada mediante la medición de la actividad de la lactato deshidrogenasa (LDH) en el medio, así como mediante el ensayo de bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio (MTT), mostró una disminución de la supervivencia celular dependiente del tiempo y la concentración tras la exposición al timerosal. En células tratadas durante 24 h con timerosal, la microscopía de fluorescencia indicó que las células experimentaban tanto apoptosis como oncosis/necrosis. Para identificar la vía apoptótica asociada a la muerte celular mediada por timerosal, primero evaluamos la cascada mitocondrial, ya que se ha descrito la acumulación de mercuriales tanto inorgánicos como orgánicos en el orgánulo. Se observó una fuga del citocromo c de la mitocondria, seguida de la escisión por la caspasa 9 en las 8 h posteriores al tratamiento. Además, la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) se escindió para formar un fragmento de 85 kDa tras la activación máxima de la caspasa 3 a las 24 h. En conjunto, estos hallazgos sugieren efectos nocivos del timerosal sobre la citoarquitectura y el inicio de la apoptosis mitocondrial.

125. Posibles trastornos inmunológicos en el autismo: autoinmunidad concomitante y tolerancia inmunitaria.

Revista Egipcia de Inmunología, 2006

Maha I. Sh. Kawashti, Omnia R. Amin Nadia G. Roweby

Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina (para niñas), Universidad Al Azhar, El Cairo, Egipto; Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de El Cairo, El Cairo, Egipto; y Laboratorio de Serología del Hospital General Rey Fahad, Yeda, Arabia Saudita.

Resumen: El autismo es un trastorno generalizado del desarrollo que afecta a los niños en las primeras etapas de su vida. Los trastornos inmunológicos son uno de los diversos factores que contribuyen al autismo y que se ha sugerido que lo causan. Se estudiaron treinta niños autistas de 3 a 6 años y treinta hermanos sin autismo y sin trastornos psicológicos. Se detectaron autoanticuerpos circulantes IgA e IgG contra las proteínas dietéticas de caseína y gluten mediante enzimoimmunoensayos (EIA). Se investigaron los anticuerpos IgG circulantes contra la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola (MMR) y el citomegalovirus mediante EIA. Los resultados revelaron una alta seropositividad para autoanticuerpos contra la caseína y el gluten: 83,3% y 50% respectivamente en niños autistas, en comparación con el 10% y el 6,7% de positividad en el grupo control. Sorprendentemente, las IgG circulantes contra el sarampión, las paperas y la rubéola solo dieron positivo en el 50%, el 73,3% y el 53,3%, respectivamente, en comparación con el 100% de positividad en el grupo control. La IgG anti-CMV dio positivo en el 43,3% de los niños autistas, en comparación con el 7% del grupo control. **Se concluye que la respuesta autoinmune a las proteínas de la dieta y la respuesta inmunitaria deficiente a los antígenos de la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola podrían estar asociadas con el autismo, como causa principal o como consecuencia.** Se requieren más investigaciones para confirmar estos hallazgos.

126. Exposición al timerosal en bebés y trastornos del desarrollo neurológico: una evaluación de los registros médicos computarizados en el Vaccine Safety Datalink .

Young HA, Geier DA, Geier MR.

Escuela de Salud Pública y Servicios de Salud de la Universidad George Washington, Departamento de Epidemiología y Bioestadística, Estados Unidos.

Abstracto

El estudio evaluó las posibles asociaciones entre los trastornos del neurodesarrollo (TND) y la exposición al mercurio (Hg) de las vacunas que contienen timerosal (VCT) examinando el enlace de datos de seguridad de las vacunas (VSD) automatizado. Se identificó un total de 278.624 sujetos en cohortes de nacimiento de 1990 a 1996 que habían recibido su primera vacuna oral contra la polio a los 3 meses de edad en el VSD. Se calculó la tasa de prevalencia de la cohorte de nacimiento de TND específicos diagnosticados médicamente de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9.^a revisión (CIE-9) y los resultados de control. Las exposiciones al Hg de las VCT se calcularon por cohorte de nacimiento para ventanas de exposición específicas desde el

nacimiento hasta los 7 meses y desde el nacimiento hasta los 13 meses de edad. Se utilizó el análisis de regresión de Poisson para modelar la asociación entre la prevalencia de los resultados y las dosis de Hg de las VCT. **Se observaron razones de tasas significativamente mayores de manera consistente para el autismo, los trastornos del espectro autista, los tics, el trastorno por déficit de atención y los trastornos emocionales con la exposición al Hg de las VCT.** En cambio, ninguno de los resultados de control presentó un aumento significativo en las tasas de incidencia con la exposición al Hg de las vacunas de control. Se debe continuar la vacunación infantil sistemática para ayudar a reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas con las enfermedades infecciosas, pero se deben realizar esfuerzos para eliminar el Hg de las vacunas. Se deben realizar estudios adicionales para evaluar con mayor profundidad la relación entre la exposición al Hg y la Nds.

127. ¿Es la fiebre un factor predictivo en los trastornos del espectro autista?

Med Hypotheses. Abr. 2013;80(4):391-8. doi: 10.1016/j.mehy.2013.01.007. Epub 8 de febrero de 2013.

Amalia SF Megremi 1

1 Centro Socio-Médico Ilion, Hospital Universitario General «Attikon», Atenas, Grecia.

Abstracto

Los trastornos del espectro autista (TEA) han experimentado un aumento tan marcado en las últimas décadas que los investigadores hablan de un «brote epidémico» de la enfermedad. Si bien el marco diagnóstico se ha ampliado y, por lo tanto, ahora más trastornos se incluyen en el espectro autista, nadie discute el aumento de la incidencia del autismo en las sociedades modernas, lo que lo convierte en un importante problema de salud pública. Por otro lado, la heterogeneidad es una característica fundamental del trastorno, tanto en términos de etiopatogenia como de expresión fenotípica, historia natural y evolución. En consecuencia, existe un considerable interés en la investigación para determinar los factores que se asocian con el trastorno desde el punto de vista etiopatogenético, pronóstico, preventivo y/o terapéutico. La literatura científica indica que probablemente existan diferencias en la susceptibilidad a diversas infecciones entre niños normales y autistas. Además, algunos niños autistas muestran una mejoría en las características de su comportamiento autista durante episodios febriles, y la supresión de la fiebre (mediante antipiréticos) podría estar asociada con la aparición del trastorno autista. Dado que la fiebre se ha asociado con enfermedades mentales desde la época de Hipócrates y su presencia se asocia con un pronóstico favorable en diversas patologías, se asume que probablemente existan dos subgrupos de niños autistas: aquellos con probabilidad de desarrollar episodios febriles agudos y aquellos que los

desarrollan sin fiebre. De ser así, es importante determinar si existen diferencias entre ambos subgrupos en diversos marcadores biológicos (citocinas/quimiocinas, autoanticuerpos), hallazgos de neuroimagen, antecedentes personales y familiares de estos niños (uso de fármacos, vacunas, antecedentes de autoinmunidad, etc.) y si el primer subgrupo está formado por personas autistas con mayor funcionalidad y mejor pronóstico. De ser cierta esta clasificación, ¿existe la posibilidad de que la fiebre se utilice como predictor del pronóstico del trastorno autista y de si esa persona alcanzará un nivel aceptable de funcionalidad en el futuro? Si las respuestas a estas preguntas son afirmativas, ¿se encuentran los niños autistas que desarrollan fiebre en una etapa evolutiva crítica, donde es fundamental no perder el mecanismo de defensa que les permite desarrollar la fiebre y, por lo tanto, utilizar los métodos de control de la fiebre (por ejemplo, antipiréticos) con precaución y cautela? **Si se confirma que los niños autistas con fiebre alta presentan una mayor funcionalidad, es posible desarrollar programas de intervención preventiva donde se expongan a los niños a la menor cantidad posible de fármacos químicos (antipiréticos, antibióticos, etc.) o incluso a la vacunación selectiva.** Se requieren más estudios experimentales, epidemiológicos y clínicos para investigar lo anterior.

128. Síndrome inflamatorio postvacunal: un nuevo síndrome

Informe de caso clínico Rev 5: DOI: 10.15761/CCRR.1000454

Giannotta G1 y Giannotta N2

1Pediatra, Autoridad Sanitaria Provincial de Vibo Valentia, Vibo Valentia, Italia

2Universidad Magna Grecia, Ciencias Médicas y Quirúrgicas, Catanzaro, Italia Resumen

Antecedentes: La relación entre las vacunas y la neuroinflamación tiene bases sólidas en biología molecular. En un artículo reciente, ya analizamos este tipo de relación.

Hipótesis: En este artículo, hemos obtenido evidencia adicional que respalda la relación entre las vacunas y la neuroinflamación. Además, encontramos las bases moleculares que sustentan la relación entre las vacunas contra el VPH y ciertos eventos adversos (EA). Las citocinas proinflamatorias periféricas (IL-1 β , IL-6 y TNF- α), expresadas tras la inyección de las vacunas, pueden alcanzar el cerebro y causar neuroinflamación tras la activación de la microglía. Tras la inyección de la vacuna, puede producirse una activación inmunitaria sistémica significativa con signos que sugieren inflamación cerebral reactiva, como llanto agudo, fiebre, inquietud y falta de apetito. Esto constituye una advertencia de peligro para el cerebro ante la cual debemos reflexionar antes de causar daños irreversibles. También planteamos la hipótesis de la existencia de un síndrome inflamatorio posvacunal causado por las citocinas proinflamatorias fuertemente expresadas tras las inyecciones de la vacuna contra el VPH. Además, se ha

encontrado una explicación molecular del dolor crónico que ha afectado a muchas niñas en el mundo, incluyendo el síndrome de dolor regional complejo (SDRC) en niñas japonesas.

Conclusión: Todas las vacunas pueden causar neuroinflamación. Las vacunas contra el VPH pueden causar un síndrome inflamatorio posvacunal caracterizado por dolor crónico y neuroinflamación. En este caso, el fenómeno de sensibilización central es responsable de todos los síntomas asociados al dolor crónico. La fuerte expresión de citocinas proinflamatorias, secretadas tras la vacunación contra el VPH, desencadena un proceso que puede producir resultados neurológicos irreversibles en niñas vacunadas contra el VPH.

129. Glutación, estrés oxidativo y neurodegeneración

Schulz JB, Lindenau J, Seyfried J, Dichgans J.

Laboratorio de Neurodegeneración, Departamento de Neurología, Universidad de Tübingen, Alemania.

Eur J Biochem. Agosto de 2000;267(16):4904-11.

Abstracto

Existe evidencia significativa de que la patogénesis de varias enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la ataxia de Friedreich y la esclerosis lateral amiotrófica, puede implicar la generación de especies reactivas de oxígeno y la disfunción mitocondrial. En este trabajo, revisamos la evidencia de una alteración de la homeostasis del glutatión que puede provocar o ser consecuencia del estrés oxidativo en trastornos neurodegenerativos. El glutatión es un importante antioxidante intracelular que protege contra diversas especies antioxidantes. Se ha propuesto un papel importante del glutatión en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson, ya que se ha observado una disminución de las concentraciones totales de glutatión en la sustancia negra en etapas preclínicas, en un momento en el que otros cambios bioquímicos aún no son detectables. Dado que el glutatión no atraviesa la barrera hematoencefálica, se discuten otras opciones de tratamiento para aumentar las concentraciones cerebrales de glutatión, incluyendo análogos, miméticos o precursores del glutatión.

130. Environ Sci Pollut Res Int. 2021; 28(33): 44587–44597.

Publicado en línea el 1 de julio de 2021. doi: 10.1007/s11356-021-14700-0

Contaminación ambiental por aluminio: el asesino silencioso

Reema H. Alasfar y Rima J. Isaifan

División de Desarrollo Sostenible (DSD), Facultad de Ciencias e Ingeniería

(CSE), Universidad Hamad Bin Khalifa (HBKU)/Fundación Qatar (QF), PO Box 5825,
Doha, Qatar

Abstracto

La preocupación por la toxicidad del aluminio (Al) se ha demostrado en varios casos. Algunos casos se asocian con el hecho de que el Al es una sustancia neurotóxica que se ha encontrado en altos niveles en el tejido cerebral de pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), epilepsia y autismo. Otros casos se relacionan con bebés, especialmente prematuros y con insuficiencia renal, quienes corren el riesgo de desarrollar toxicidad ósea y del sistema nervioso central (SNC). Este riesgo se debe a la exposición de los bebés al Al presente en fórmulas lácteas, soluciones de alimentación intravenosa y, posiblemente, en vacunas que contienen aluminio. Además, la mayoría

Los antitranspirantes contienen compuestos de aluminio que aumentan la exposición humana al aluminio tóxico. Este artículo de revisión pretende analizar en detalle las preocupaciones mencionadas anteriormente asociadas con el aluminio y, por lo tanto, insta a realizar más estudios que exploren los efectos de la sobreexposición al aluminio y recomienden medidas de mitigación.

131. Vacuna triple contra la hepatitis B y discapacidad del desarrollo en niños estadounidenses de 1 a 9 años

Carolyn Gallagher y Melody Goodman, Programa de Posgrado en Salud Pública,

Centro Médico de la Universidad Stony Brook, Centro de Ciencias de la Salud, Nueva York, EE. UU.

Revista Toxicological & Environmental Chemistry, Volumen 90, Número 5, Septiembre de 2008, páginas 997-1008

Abstracto

Este estudio investigó la asociación entre la vacunación con la vacuna triple de la hepatitis B antes del 2000 y la discapacidad del desarrollo en niños de 1 a 9 años ($n = 1824$), representada por el informe de los padres de que su hijo recibe intervención temprana o servicios de educación especial (EIS). Los datos de la Encuesta nacional de examen de salud y nutrición 1999-2000 se analizaron y ajustaron para el diseño de la encuesta mediante la linealización de Taylor utilizando el software SAS versión 9.1, con SAS callable SUDAAN versión 9.0.1. Las probabilidades de recibir EIS fueron aproximadamente nueve veces mayores para los niños vacunados ($n = 46$) que para los niños no vacunados ($n = 7$), después del ajuste por factores de confusión. **Este estudio**

encontró evidencia estadísticamente significativa para sugerir que los niños en los Estados Unidos que fueron vacunados con la vacuna triple de la hepatitis B, durante el período de tiempo en el que las vacunas se fabricaron con timerosal, fueron más susceptibles a la discapacidad del desarrollo que los niños no vacunados .

132. La IL-4 media los deterioros neuroconductuales retardados inducidos por la vacunación contra la hepatitis B neonatal que implican la regulación negativa del receptor de IL4 en el hipocampo.

Citocina

Xiao Wang, Junhua Yang, Zhiwei Xing, Hongyang Zhang, Yaru Wen, Fangfang Qi, Zejie Zuo, Jie Xu, Zhibin Yao

Departamento de Anatomía y Neurobiología, Facultad de Medicina de Zhongshan, Sun Universidad Yat-sen, República Popular China

Laboratorio Clave de Función y Enfermedades Cerebrales de la Provincia de Guangdong, Zhongshan

Facultad de Medicina, Universidad Sun Yat-sen, República Popular China

ABSTRACTO

Hemos verificado previamente que la vacunación neonatal contra la hepatitis B indujo neuroinflamación hipocampal y alteraciones del comportamiento en ratones. Sin embargo, el mecanismo exacto de estos efectos sigue sin estar claro. En este estudio, observamos que la vacunación neonatal contra la hepatitis B indujo una respuesta de citocinas antiinflamatorias que duró de 4 a 5 semanas, tanto en el suero como en el hipocampo, principalmente indicada por niveles elevados de IL-4. Sin embargo, tres semanas después del programa de vacunación, los ratones vacunados contra la hepatitis B (VHB) mostraron neuroinflamación hipocampal retardada. En la periferia, la IL-4 es la principal citocina inducida por esta vacuna. Los análisis de correlación mostraron una relación positiva entre los niveles de IL-4 en el suero y el hipocampo en ratones VHB. Por lo tanto, investigamos si la sobreexposición neonatal a IL-4 sistémica influye en el cerebro y el comportamiento. Observamos que los ratones inyectados intraperitonealmente con IL-4 recombinante de ratón (mIL4) durante las primeras etapas de la vida presentaron neuroinflamación y deterioro cognitivo similares a los inducidos por la vacunación neonatal contra la hepatitis B. A continuación, se exploró el mecanismo subyacente a los efectos de la IL-4 en el cerebro de ratones mediante una serie de experimentos. En resumen, estos experimentos demostraron que la IL-4 media los deterioros neuroconductuales retardados inducidos por la vacunación contra la hepatitis B neonatal, que implican la permeabilidad de la barrera hematoencefálica

neonatal y la regulación negativa del receptor de IL-4. **Este hallazgo sugiere que los eventos clínicos relacionados con la sobreexposición neonatal a la IL-4, incluyendo la vacunación contra la hepatitis B neonatal y el asma alérgica en bebés humanos, podrían tener implicaciones adversas para el desarrollo cerebral y la cognición.**

133. Riesgo de trastornos del neurodesarrollo a los 10 años de edad asociado a las concentraciones sanguíneas de interleucinas 4 y 10 durante el primer mes postnatal de niños nacidos extremadamente prematuros.

Citoquina. 12 de mayo de 2018;110:181-188. doi: 10.1016/j.cyto.2018.05.004.

Leviton A, Joseph RM, Allred EN, Fichorova RN, O'Shea TM, Kuban KKC, Dammann O7.

Hospital Infantil de Boston y Facultad de Medicina de Harvard, Boston, MA, EE.UU.

Dirección electrónica: alan.leviton@childrens.harvard.edu.

Facultad de Medicina de la Universidad de Boston, Boston, MA, EE.UU.

Hospital Infantil de Boston y Facultad de Medicina de Harvard, Boston, MA, EE. UU.

Hospital Brigham and Women's y Facultad de Medicina de Harvard, Boston, MA 02115, EE. UU.

Facultad de Medicina de la Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill, Carolina del Norte, EE. UU. Centro Médico de Boston y Facultad de Medicina de la Universidad de Boston, Boston, MA, EE. UU.

Facultad de Medicina de la Universidad Tufts, Boston, MA 02111, EE. UU.; Perinatal

Unidad de Neuroepidemiología, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina de Hannover, 30623 Hannover, Alemania

Abstracto

FONDO:

La interleucina (IL)-4 y la IL-10 se consideran principalmente citocinas antiinflamatorias. Sin embargo, concentraciones elevadas también se han asociado con enfermedades inflamatorias en recién nacidos.

MÉTODOS:

Medimos las concentraciones de IL-4 e IL-10, así como de IL-8 e ICAM-1 en muestras de sangre recolectadas el día 21 posnatal (N = 555), el día 28 (N = 521) y los días 21 y 28 (N = 449) de niños nacidos extremadamente prematuros (EP) (<28 semanas de gestación) que a la edad de 10 años tenían una puntuación Z de CI DAS-II > -2 (que se

aproxima a una puntuación de >70) y las siguientes evaluaciones, CCC-2 y CSI-4, DAS-II, NEPSY-II, OWLS-II, SCQ y WIAT-III. Los niños seleccionados también fueron evaluados con el ADI-R y el ADOS-2. Modelamos el riesgo de puntuaciones bajas o disfunciones asociadas con las concentraciones del cuartil superior de IL-4 e IL-10 en cada día y en ambos días.

RESULTADOS:

Los riesgos de puntuaciones bajas en los componentes de clasificación de animales y flechas del NEPSY-II, ambos componentes del OWLS-II y los componentes de pseudopalabra y ortografía del WIAT-III aumentaron entre los niños que tuvieron concentraciones del cuartil superior de IL-4 en los días posnatales 21 y 28. Los niños que tuvieron concentraciones altas de IL-10 en los días 21 y 28, individual y colectivamente, tuvieron un mayor riesgo de puntuaciones bajas en el componente de ortografía del WIAT-III. Las altas concentraciones de IL-4 en el día 28 se asociaron con el trastorno del espectro autista (TEA). Las altas concentraciones de IL-10 en el día 28 también se asociaron con una duplicación del riesgo de TEA, pero esto no alcanzó la significación estadística. Las concentraciones del cuartil superior de IL-4 e IL10 en ambos días no se asociaron con un mayor riesgo de disfunciones sociales, del lenguaje o del comportamiento.

CONCLUSIÓN:

Entre los niños nacidos EP, aquellos que tenían concentraciones del cuartil superior de IL-4 y/o IL-10 en los días 21 y/o 28 posnatales tenían más probabilidades que sus pares de tener puntuaciones bajas en los componentes de las evaluaciones NEPSY-II, OWLS-II y WIAT-III, así como de ser identificados como personas con TEA.

134. Inducción de metalotioneína en el cerebelo y el cerebro de ratón con inyección de timerosal en dosis bajas.

Minami T, Miyata E, Sakamoto Y, Yamazaki H, Ichida S., Departamento de Ciencias de la Vida, Facultad de Ciencias e Ingeniería, Universidad Kinki, 3-4-1 Kowakae, Higashi-osaka, Osaka, 577-8502, Japón, minamita@life.kindai.ac.jp.

Biología celular y toxicología. 9 de abril de 2009. [Epub antes de impresión]

Abstracto

El timerosal, un compuesto de etilmercurio, se utiliza en todo el mundo como conservante de vacunas. Previamente, observamos que la concentración de mercurio en cerebros de ratones no aumentó con la dosis clínica de inyección de timerosal, pero la concentración aumentó en el cerebro después de la inyección de timerosal con lipopolisacárido, incluso si se administró una dosis baja de timerosal. El timerosal puede

penetrar en el cerebro, pero es indetectable cuando se inyecta una dosis clínica de timerosal; por lo tanto, se observó la inducción del ARN mensajero (ARNm) y la proteína de metalotioneína (MT) en el cerebelo y el cerebro de ratones después de la inyección de timerosal, ya que MT es una proteína inducible. El ARNm de MT-1 se expresó a las 6 y 9 h tanto en el cerebro como en el cerebelo, pero la expresión del ARNm de MT-1 en el cerebelo fue tres veces mayor que en el cerebro después de la inyección de 12 µg/kg de timerosal. El ARNm de MT-2 no se expresó hasta las 24 h en ambos órganos. El ARNm de MT-3 se expresó en el cerebelo de 6 a 15 h después de la inyección, pero no en el cerebro hasta las 24 h. Los ARNm de MT-1 y MT-3 se expresaron en el cerebelo de manera dependiente de la dosis. Además, la proteína MT-1 se detectó de 6 a 72 h en el cerebelo después de inyectar 12 microg/kg de timerosal y alcanzó un máximo a las 10 h. MT-2 se detectó en el cerebelo solo a las 10 h. En el cerebro, se detectó poca proteína MT-1 a las 10 y 24 h, y no hubo picos de proteína MT-2 en el cerebro. En conclusión, los ARNm de MT-1 y MT-3, pero no el ARNm de MT-2, se expresan fácilmente en el cerebelo en lugar de en el cerebro mediante la inyección de timerosal en dosis bajas. Se cree que el cerebelo es un órgano sensible al timerosal. **Como resultado de los presentes hallazgos, en combinación con la patología cerebral observada en pacientes diagnosticados con autismo, el presente estudio ayuda a respaldar la posible plausibilidad biológica de cómo la exposición a dosis bajas de mercurio de las vacunas que contienen timerosal puede estar asociada con el autismo.**

135. El mercurio induce la liberación de mediadores inflamatorios de los mastocitos humanos.

Duraisamy Kempuraj, Shahrzad Asadi, Bodi Zhang, Akrivi Manola, Jennifer Hogan, Erika Peterson, Theoharis C Theoharides

Revista de neuroinflamación 2010, 7:20 doi:10.1186/1742-2094-7-20

Abstracto

Antecedentes: Se sabe que el mercurio es neurotóxico, pero sus efectos sobre el sistema inmunitario son menos conocidos. Los mastocitos participan en reacciones alérgicas, pero también en la inmunidad innata y adquirida, así como en la inflamación. Muchos pacientes con Trastornos del Espectro Autista (TEA) presentan síntomas "alérgicos"; además, la prevalencia del TEA en pacientes con mastocitosis, caracterizada por numerosos mastocitos hiperactivos en la mayoría de los tejidos, es diez veces mayor que en la población general, lo que sugiere una afectación mastocitaria. Por lo tanto, investigamos el efecto del cloruro de mercurio (HgCl₂) sobre la activación de los mastocitos humanos.

Métodos: Mastocitos LAD2 leucémicos humanos cultivados y mastocitos derivados de sangre del cordón umbilical humano normal (hCBMCs) fueron estimulados con HgCl₂ (0,110 μM) durante 10 minutos para la liberación de beta-hexosaminidasa o 24 horas para medir la liberación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) e IL-6 mediante ELISA.

Resultados: El HgCl₂ duplicó la liberación de β-hexosaminidasa y también incrementó significativamente la liberación de VEGF a 0,1 y 1 μM (311 ± 32 pg/10⁻¹ células y 443 ± 143 pg/10⁻¹ células, respectivamente) en mastocitos LAD2, en comparación con las células control (227 ± 17 pg/10⁻¹ células, n = 5, p < 0,05). La adición de HgCl₂ (0,1 μM) al neuropéptido proinflamatorio sustancia P (SP, 0,1 μM) tuvo una acción sinérgica en la inducción de VEGF en mastocitos LAD2. El HgCl₂ también estimuló una liberación significativa de VEGF (360 ± 100 pg/10⁶ células a 1 μM, n=5, p<0,05) de las hCBMC en comparación con las células control (182 ± 57 pg/10⁶ células), y la liberación de IL-6 (466 ± 57 pg/10⁶ células a 0,1 μM) en comparación con las células no tratadas (13 ± 25 pg/10⁶ células, n=5, p<0,05). La adición de HgCl₂ (0,1 μM) a SP (5 μM) aumentó aún más la liberación de IL-6. Conclusiones: El HgCl₂ estimula la liberación de VEGF e IL-6 de los mastocitos humanos. **Este fenómeno podría alterar la barrera hematoencefálica y permitir la inflamación cerebral. Como resultado, los hallazgos del presente estudio proporcionan un mecanismo biológico de cómo los niveles bajos de mercurio pueden contribuir a la patogénesis del TEA.**

136. El agrandamiento del cerebro se asocia con regresión en niños en edad preescolar con trastornos del espectro autista.

Neurociencia

Instituto de Investigación Médica de los Trastornos del Neurodesarrollo (MIND) y

Departamento de Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento, Facultad de Ciencias de la Conducta de UC Davis

Medicina, Universidad de California, Sacramento, CA 95817;

Departamentos de Psiquiatría y Bioestadística, Facultades de Psiquiatría de la Universidad de Harvard

Medicina y Salud Pública, Hospital McLean, Belmont, MA 02478; y

Departamento de Radiología, Facultad de Medicina UC Davis, Universidad de California, Sacramento, CA 95817

Proc Natl Acad Sci US A. 13 de diciembre de 2011; 108(50): 20195–20200.

Publicado en línea el 28 de noviembre de 2011. doi: 10.1073/pnas.1107560108

Christine Wu Nordahl, Nicholas Lange, Deana D. Li, Lou Ann Barnett, Aaron Lee, Michael H. Buonocore, Tony J. Simon, Sally Rogers, Sally Ozonoff y David G. Amarala.

ABSTRACTO

El autismo es un trastorno heterogéneo con múltiples fenotipos conductuales y biológicos. El crecimiento acelerado del cerebro durante la primera infancia es una característica biológica bien establecida del autismo. El patrón de inicio, es decir, inicio temprano o regresivo, es un fenotipo conductual del autismo intensamente estudiado. Sin embargo, actualmente se sabe poco sobre si, y cómo, el estado de inicio se asigna al crecimiento cerebral anormal. Examinamos la relación entre el volumen cerebral total y el estado de inicio en una muestra grande de niños y niñas de 2 a 4 años con trastorno del espectro autista (TEA) [n = 53, sin regresión (nREG); n = 61, regresión (REG)] y un grupo de comparación de controles de desarrollo típico de la misma edad (n = 66). También examinamos mediciones retrospectivas de la circunferencia de la cabeza desde el nacimiento hasta los 18 meses de edad. **Encontramos que el agrandamiento anormal del cerebro se encontró más comúnmente en niños con autismo regresivo. El tamaño del cerebro en los niños sin regresión no difirió de los controles.** Las mediciones retrospectivas del perímetro cefálico indican que este en niños con autismo regresivo es normal al nacer, pero difiere del de los otros grupos alrededor de los 4-6 meses de edad. No se observaron diferencias en el tamaño cerebral en las niñas con autismo (n = 22, TEA; n = 24, controles). **Estos resultados sugieren que podría haber distintos fenotipos neuronales asociados con diferentes inicios del autismo.** En los niños con autismo regresivo, la divergencia en el tamaño cerebral ocurre mucho antes de que se reporte comúnmente la pérdida de habilidades. Por lo tanto, el crecimiento rápido de la cabeza podría ser un factor de riesgo para el autismo regresivo.

137. Permeabilidad intestinal anormal en niños con autismo

Acta Paediatr. 1996 Sep;85(9):1076-9. doi: 10.1111/j.1651-2227.1996.tb14220.x.

P D'Eufemia 1, M Celli, R Finocchiaro, L Pacifico, L Viozzi, M Zaccagnini, E Cardi, O Gardini

Afiliación

Instituto de Pediatría, Universidad La Sapienza de Roma, Italia.

Abstracto

Determinamos la ocurrencia de daño en la mucosa intestinal mediante la prueba de permeabilidad intestinal en 21 niños autistas que no presentaron hallazgos clínicos ni de laboratorio compatibles con trastornos intestinales conocidos. Se encontró una permeabilidad intestinal alterada en 9 de los 21 (43%) pacientes autistas, pero en

ninguno de los 40 controles. En comparación con los controles, estos nueve pacientes mostraron una recuperación media de manitol similar, pero una recuperación media de lactulosa significativamente mayor ($1,64\% \pm 1,43$ frente a $0,38\% \pm 0,14$; $P < 0,001$).

Especulamos que una permeabilidad intestinal alterada podría representar un posible mecanismo para el mayor paso a través de la mucosa intestinal de péptidos derivados de alimentos con posteriores anomalías conductuales.

138. Alteraciones de la barrera hematoencefálica y de la barrera epitelial intestinal en los trastornos del espectro autista

Autismo molecular, cerebro, cognición y comportamiento. Publicado el 29 de noviembre de 2016.

María Fiorentino, Anna Sapone, Stefania Senger, Stephanie S. Camhi, Sarah M.

Kadzielski, Timothy M. Buie, Deanna L. Kelly, Nicola Cascella y Alessio Fasano

Abstracto

Fondo

Los trastornos del espectro autista (TEA) son afecciones complejas cuya patogénesis puede atribuirse a interacciones entre genes y ambiente. No existen mecanismos definitivos que expliquen cómo los desencadenantes ambientales pueden conducir al TEA, aunque se ha sugerido la participación de la inflamación y la inmunidad. El tráfico inapropiado de antígenos a través de una barrera intestinal deteriorada, seguido del paso de estos antígenos o complejos inmunoactivados a través de una barrera hematoencefálica (BHE) permisiva, puede formar parte de la cadena de eventos que conduce a estos trastornos. Nuestro objetivo fue investigar si una BHE y una permeabilidad intestinal alteradas forman parte de la fisiopatología del TEA.

Métodos

Se analizaron tejidos post mortem de la corteza cerebral y el cerebelo de sujetos con TEA, esquizofrenia (SCZ) y sanos (SC), así como biopsias duodenales de ambos grupos, para determinar los perfiles de expresión génica y proteica. Se investigaron las uniones estrechas y otras moléculas clave asociadas con la integridad y la función de la unidad neurovascular, así como con la neuroinflamación.

Resultados

La claudina (CLDN)-5 y -12 aumentaron en la corteza y el cerebelo del TEA.

CLDN-3, tricelulina y MMP-9 fueron mayores en la corteza del TEA. IL-8, tPA e IBA-1 fueron regulados negativamente en la corteza de la ZSC; IL-1b fue aumentado en el cerebelo de la ZSC. Se observaron diferencias entre la ZSC y el TEA para la mayoría de los genes analizados en ambas áreas cerebrales. La proteína CLDN-5 fue aumentada en la corteza del TEA y el cerebelo, mientras que CLDN-12 apareció reducida tanto en la corteza del TEA como en la de la ZSC. En el intestino, el 75% de las muestras de TEA analizadas presentaron una expresión reducida de los componentes de la unión tisular formadores de barrera (CLDN-1, OCLN, TRIC), mientras que el 66% presentó un aumento de CLDN formadores de poros (CLDN-2, -10, -15) en comparación con los controles.

Conclusiones

En el cerebro con TEA, se observa una expresión alterada de genes asociados con la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE), junto con un aumento de la neuroinflamación y un posible deterioro de la integridad de la barrera intestinal. Si bien estos hallazgos parecen ser específicos del TEA, se recomienda explorar la posibilidad de subgrupos más diferenciados de SCZ mediante estudios adicionales.

139. Un posible mecanismo central en los trastornos del espectro autista, parte 1

Altern Ther Health Med. 2008 noviembre-diciembre;14(6):46-53.

Russell L. Blaylock

Belhaven College, Jackson, Mississippi, Estados Unidos.

PMID: 19043938

Abstracto

Los trastornos del espectro autista (TEA) son un grupo de trastornos del neurodesarrollo relacionados cuya incidencia ha aumentado desde la década de 1980. A pesar de la considerable cantidad de datos recopilados de casos, no se ha establecido un mecanismo central. Una revisión exhaustiva de los casos de TEA revela una serie de eventos que se adhieren a un mecanismo inmunoexcitotóxico. Este mecanismo explica la relación entre la vacunación excesiva, el uso de aluminio y etilmercurio como adyuvantes de vacunas, las alergias alimentarias, la disbiosis intestinal y la formación anormal del cerebro en desarrollo. Se ha demostrado que la activación microglial crónica está presente en cerebros autistas desde los 5 hasta los 44 años. Numerosas pruebas, tanto experimentales como clínicas, indican que la activación microglial repetida puede iniciar la activación de la microglía y que la estimulación posterior puede producir una respuesta microglial exagerada que puede prolongarse. También se sabe que una forma fenotípica de activación de la microglía puede provocar una liberación de

niveles neurotóxicos de las excitotoxinas glutamato y ácido quinolínico. Estudios han demostrado que un control cuidadoso de los niveles cerebrales de glutamato es esencial para el desarrollo de las vías neuronales y que un exceso puede provocar la detención de la migración neuronal, así como la pérdida dendrítica y sináptica. También se ha demostrado que ciertas citocinas, como el TNF-alfa, pueden, a través de su receptor, interactuar con los receptores de glutamato para potenciar la reacción neurotóxica. Para describir esta interacción, he acuñado el término inmunoexcitotoxicidad, que se describe en este artículo.

140. Proteína ácida fibrilar glial en el líquido cefalorraquídeo de niños con autismo y otros trastornos neuropsiquiátricos.

Biol Psychiatry. 15 de mayo de 1993;33(10):734-43. doi: 10.1016/0006-3223(93)90124v.

G Ahlsén 1, L Rosengren, M Belfrage, A Palm, K Haglid, A Hamberger, C Gillberg

1 Departamento de Neuropsiquiatría Infantil, Universidad de Gotemburgo, Suecia

Abstracto

Se analizó el líquido cefalorraquídeo (LCR) de 47 niños y adolescentes con autismo para determinar el contenido de dos proteínas astrogiales: la proteína ácida fibrilar glial (GFA) y S-100. Los resultados se compararon con los obtenidos en casos de edad similar con otros trastornos neuropsiquiátricos (n = 25) y en niños normales (n = 10). S-100 no diferenció a los grupos entre sí. Sin embargo, **la GFA en el autismo y trastornos similares al autismo se ubicó en un nivel casi tres veces superior al del grupo normal. Los resultados podrían implicar gliosis y daño cerebral inespecífico en el autismo.** Un modelo alternativo sería el aumento del recambio sináptico, independientemente de la causa subyacente.

141 Un posible mecanismo central en los trastornos del espectro autista, parte 2: inmunoexcitotoxicidad

Altern Ther Health Med. 2009 enero-febrero;15(1):60-7.

Russell L. Blaylock

Belhaven College, Jackson, Mississippi, Estados Unidos.

PMID: 19161050

Abstracto

En esta sección, exploro los efectos del mercurio y la inflamación en las reacciones de transulfuración, que pueden conducir a elevaciones de andrógenos, y cómo esto podría relacionarse con la preponderancia masculina de los trastornos del espectro autista (TEA). Se sabe que el mercurio interfiere con estas reacciones bioquímicas y que los niveles crónicamente elevados de andrógenos también potencian los efectos de las excitotoxinas en el neurodesarrollo. Tanto los andrógenos como el glutamato alteran las oscilaciones de calcio neuronal y glial, que se sabe que regulan la migración celular, la maduración y la estructura citoarquitectónica final del cerebro. Los estudios también han demostrado niveles altos de DHEA y niveles bajos de DHEA-S en el TEA, que pueden resultar tanto de la toxicidad del mercurio como de la inflamación crónica. La activación microglial crónica parece ser un sello distintivo del TEA. La estimulación inmunitaria periférica, el mercurio y los niveles elevados de andrógenos pueden estimular la activación microglial. Vinculados tanto a los problemas de transulfuración como a la toxicidad crónica del mercurio están los niveles elevados de homocisteína en pacientes con TEA. La homocisteína, y especialmente sus productos metabólicos, son potentes excitotoxinas. Íntimamente relacionadas con los niveles elevados de DHEA, la excitotoxicidad y la toxicidad por mercurio son anomalías en la función mitocondrial. Diversos estudios han demostrado que la reducción de la producción de energía por las mitocondrias aumenta considerablemente la excitotoxicidad. Finalmente, analizo los efectos de la inflamación crónica y los niveles elevados de mercurio sobre el glutatión y la metalotioneína.

142. Una teoría neuroquímica del autismo

Puntos de vista | Volumen 2, P174-177, 1979, DOI:
[https://doi.org/10.1016/01662236\(79\)90071-7](https://doi.org/10.1016/01662236(79)90071-7)

Jaak Panksepp

J. Panksepp es profesor de investigación en el Departamento de Psicología de la Universidad Estatal de Bowling Green, Bowling Green, OH 43403, EE. UU.

Abstracto

La comprensión de la existencia de un trastorno cerebral, encapsulado en el autismo infantil temprano, ha cobrado relevancia recientemente. Posiblemente por esta razón, no existe un consenso aparente sobre cuáles de los síntomas del trastorno, a saber, los trastornos emocionales o los defectos cognitivos, son primarios y cuáles secundarios. Tampoco existe aún un tratamiento médico generalmente aceptado ni una teoría neuroquímica coherente del autismo. En este artículo, Jaak Panksepp plantea la idea de

que el autismo es un trastorno emocional derivado de una alteración en los sistemas opiáceos del cerebro y, por lo tanto, propone, como una posibilidad, la terapia con antagonistas opiáceos para el síndrome autista.

143. Influencia de las vacunas pediátricas en el crecimiento de la amígdala y la unión del ligando opioide en crías de macacos rhesus: un estudio piloto

Acta Neurobiol Exp 2010, 70: 147–164 Sociedad Polaca de Neurociencias – PTBUN, Instituto Nencki de Biología Experimental

Laura Hewitson^{1,2,*}, Brian J. Lopresti³, Carol Stott⁴, N. Scott Mason³ y Jaime Tomko¹

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina de la Universidad de Pittsburgh

Medicina, Pittsburgh, PA, EE. UU.; Centro Thoughtful House para Niños, Austin,

TX, EE. UU.; Departamento de Radiología, Facultad de Medicina de la Universidad de Pittsburgh,

Pittsburgh, PA, EE. UU.; ⁴Científico colegiado independiente, Cambridge, Reino Unido;

Abstracto

Este estudio piloto longitudinal de casos y controles examinó el crecimiento de la amígdala en crías de macaco rhesus que recibieron el calendario completo de vacunación infantil estadounidense (1994-1999). Se realizaron neuroimágenes longitudinales estructurales y funcionales para examinar los efectos centrales del régimen de vacunación en el cerebro en desarrollo. Los bebés de control expuestos a la vacuna y a los que se les inyectó solución salina se sometieron a imágenes por resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones (PET) aproximadamente a los 4 y 6 meses de edad, lo que representa dos períodos de tiempo específicos dentro del calendario de vacunación. Los análisis volumétricos mostraron que los animales expuestos no experimentaron los cambios madurativos a lo largo del tiempo en el volumen de la amígdala que se observaron en los animales no expuestos. Después de controlar el volumen de la amígdala izquierda, la unión del antagonista opioide [¹¹C]diprenorfina (DPN) en los animales expuestos se mantuvo relativamente constante a lo largo del tiempo, en comparación con los animales no expuestos, en los que se produjo una disminución significativa en la unión de [¹¹C]DPN. **Estos resultados sugieren que los cambios madurativos en el volumen amigdalino y la capacidad de unión de [¹¹C]DPN en la amígdala se alteraron significativamente en las crías de macaco que recibieron el esquema de vacunación. La cría de macaco constituye un modelo animal relevante para investigar exposiciones ambientales específicas y la neuroimagen estructural/funcional durante el neurodesarrollo.**

144. Los linfocitos cultivados de niños autistas y hermanos no autistas regulan positivamente el ARN de la proteína de choque térmico en respuesta al desafío con timerosal.

Neurotoxicología. Septiembre de 2006;27(5):685-92. Publicación electrónica, 16 de junio de 2006.

Walker SJ, Segal J, Aschner M.

Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Farmacología de la Universidad Wake Forest

Medicina, Winston-Salem, NC 27156, EE. UU. swalker@wfubmc.edu

Abstracto

Abstracto

Hay informes que sugieren que algunos niños autistas son incapaces de desarrollar una respuesta adecuada tras la exposición a toxinas ambientales. Este déficit potencial, junto con la similitud en las presentaciones clínicas del autismo y algunas toxicidades por metales pesados, ha llevado a la sugerencia de que la intoxicación por metales pesados podría desempeñar un papel en la etiología del autismo en individuos excepcionalmente susceptibles. El timerosal, un conservante antimicrobiano que anteriormente se añadía rutinariamente a las vacunas infantiles multidosis, está compuesto por un 49,6 % de etilmercurio. Con base en los niveles de esta toxina que los niños reciben a través de los programas de inmunización rutinarios en los primeros años de vida, se ha postulado que el timerosal puede ser un posible mecanismo desencadenante que contribuye al autismo en individuos susceptibles. Un factor de riesgo potencial en estos individuos puede ser la incapacidad de regular positivamente la biosíntesis de metalotioneína (MT) en respuesta a la presentación de un desafío de metal pesado. Para investigar esta hipótesis, los linfocitos cultivados (obtenidos del Intercambio de Recursos Genéticos del Autismo, AGRE) de niños autistas y hermanos no autistas fueron desafiados con 10 microM de etilmercurio, 150 microM de zinc o medio fresco (control). Después del desafío, se extrajo el ARN total y se usó para consultar microarreglos de ADN de «genoma completo». Los linfocitos cultivados desafiados con zinc respondieron con una impresionante regulación positiva de las transcripciones de MT (al menos nueve MT diferentes se sobreexpresaron) **mientras que las células desafiadas con timerosal respondieron regulando positivamente numerosas transcripciones de proteínas de choque térmico, pero no MT. Aunque no hubo diferencias aparentes entre las respuestas de los hermanos autistas y no autistas en este grupo de muestra muy pequeño, las diferencias en los perfiles de expresión entre las células tratadas con zinc versus timerosal fueron dramáticas.** Determinar la

respuesta celular, a nivel de expresión génica, tiene implicaciones importantes para la comprensión y el tratamiento de las afecciones que resultan de la exposición a compuestos neurotóxicos.

145. Ordenando el giro del autismo: los metales pesados y la cuestión de la incidencia

Acta Neurobiol Exp 2010, 70: 165–176

Mary Catherine DeSoto* y Robert T. Hitlan, Departamento de Psicología, Universidad del Norte de Iowa, Cedar Falls, Iowa, EE. UU.

Las razones del aumento de la prevalencia del autismo son objeto de un intenso debate profesional. Mediante una evaluación crítica de algunas investigaciones que cuestionan si existe un aumento de casos y si el aumento de los niveles de autismo está relacionado con la exposición ambiental a toxinas (Soden et al., 2007; Thompson et al., 2007; Barbaresi et al., 2009), nuestro objetivo es evaluar el estado actual del conocimiento científico. Además, analizamos la investigación empírica sobre el autismo y las toxinas de metales pesados. En general, es probable que las diversas causas que han llevado al aumento del diagnóstico de autismo sean multifacéticas, y comprenderlas es uno de los temas de salud más importantes en la actualidad. Argumentamos que la investigación científica no respalda el rechazo de la relación entre el trastorno del desarrollo neurológico del autismo y la exposición a sustancias tóxicas.

146 Excreción urinaria de porfirinas en niños neurotípicos y autistas . Environ Health Perspect. Octubre de 2010;118(10):1450-7. Publicación electrónica, 24 de junio de 2010.

Woods JS, Armel SE, Fulton DI, Allen J, Wessels K, Simmonds PL,

Granpeesheh D, Mumper E, Bradstreet JJ, Echeverría D, Heyer NJ, Rooney JP.,

Departamento de Ciencias Ambientales y de Salud Ocupacional, Universidad de Washington

Abstracto

ANTECEDENTES: Se han asociado mayores concentraciones urinarias de pentacarboxil-, precopro- y copro-porfirinas con la exposición prolongada al mercurio (Hg) en adultos, y se han atribuido aumentos comparables a la exposición al Hg en niños con autismo (AU).

OBJETIVOS: Este estudio fue diseñado para medir y comparar las concentraciones urinarias de porfirina en niños neurotípicos (NT) y niños de la misma edad con autismo, y para examinar la asociación entre los niveles de porfirina y la exposición pasada o actual al Hg en niños con autismo.

MÉTODOS: Este estudio exploratorio incluyó a 278 niños de 2 a 12 años de edad. Se evaluaron tres grupos: UA, trastorno generalizado del desarrollo no especificado (TGD-NOS) y NT. Las madres/cuidadores proporcionaron información al momento de la inscripción sobre exposiciones médicas, dentales y dietéticas. Se obtuvieron muestras de orina de todos los niños para análisis de porfirina, creatinina y Hg.

Se evaluaron las diferencias entre los grupos en los niveles medios de porfirina y Hg. Se realizó un análisis de regresión logística para determinar si los niveles de porfirina se asociaban con un mayor riesgo de autismo.

RESULTADOS: Las concentraciones medias de porfirinas urinarias son naturalmente altas en niños pequeños y disminuyen hasta 2,5 veces entre los 2 y los 12 años de edad. Las concentraciones elevadas de porfirinas copro ($p < 0,009$), hexacarboxil ($p < 0,01$) y pentacarboxil ($p < 0,001$) se asociaron significativamente con AU, pero no con PDD-NOS. No se encontraron diferencias entre NT y AU en los niveles urinarios de Hg ni en la exposición previa a Hg, determinada por el consumo de pescado, el número de empastes de amalgama dental o las vacunas recibidas. **CONCLUSIONES: Estos hallazgos identifican el metabolismo alterado de las porfirinas como una característica destacada del autismo.** Las exposiciones a Hg fueron comparables entre los grupos de diagnóstico, y no se observó un patrón de porfirinas consistente con el observado en adultos expuestos a Hg.

147. Disfunción mitocondrial en los trastornos del espectro autista: una revisión sistemática y un metanálisis

Publicación avanzada en línea de Molecular Psychiatry, 25 de enero de 2011;doi:

10.1038/mp.2010.136

DA Rossignol y RE Frye

Abstracto

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva para recopilar evidencia de disfunción mitocondrial en los trastornos del espectro autista (TEA) con dos objetivos principales. Primero, se identificaron las características de la disfunción mitocondrial en la población general de niños con TEA. Segundo, se compararon las características de la disfunción mitocondrial en niños con TEA y enfermedad mitocondrial (EM) concomitante con la literatura publicada de dos poblaciones generales: niños con TEA

sin EM y niños sin TEA con EM. La prevalencia de EM en la población general de TEA fue del 5,0 % (intervalo de confianza del 95 %: 3,2; 6,9 %), mucho mayor que la encontrada en la población general (~0,01 %). La prevalencia de valores anormales de biomarcadores de disfunción mitocondrial fue alta en TEA, mucho mayor que la prevalencia de EM. Las varianzas y los valores medios de muchos biomarcadores mitocondriales (lactato, piruvato, carnitina y ubiquinona) fueron significativamente diferentes entre TEA y controles. Algunos marcadores se correlacionaron con la gravedad del TEA. Los estudios de neuroimagen, in vitro y post mortem del cerebro fueron consistentes con una prevalencia elevada de disfunción mitocondrial en TEA. En conjunto, estos hallazgos sugieren que los niños con TEA tienen un espectro de disfunción mitocondrial de diferente gravedad. Se identificaron dieciocho publicaciones que representan un total de 112 niños con TEA y DM (TEA/DM). La prevalencia de regresión del desarrollo (52%), convulsiones (41%), retraso motor (51%), anomalías gastrointestinales (74%), género femenino (39%) y niveles elevados de lactato (78%) y piruvato (45%) fue significativamente mayor en TEA/DM en comparación con la población general con TEA. La prevalencia de muchas de estas anomalías fue similar a la de la población general de niños con DM, lo que sugiere que TEA/DM representa un subgrupo distinto de niños con DM. La mayoría de los casos de TEA/DM (79%) no se asociaron con anomalías genéticas, lo que aumenta la posibilidad de disfunción mitocondrial secundaria. Los estudios de tratamiento para el TEA/DM fueron limitados, aunque se observaron mejoras en algunos estudios con carnitina, coenzima Q10 y vitaminas del complejo B. Muchos estudios presentaron limitaciones, como el pequeño tamaño de las muestras, sesgos de referencia o publicación, y la variabilidad en los protocolos para la selección de niños para la evaluación de la DM, la recolección de biomarcadores mitocondriales y la definición de la DM. **En general, esta evidencia respalda la idea de que la disfunción mitocondrial está asociada.**

con TEA. Se necesitan estudios adicionales para definir mejor el papel de la disfunción mitocondrial en el TEA.

148. El efecto de sensibilización del timerosal está mediado in vitro por especies reactivas de oxígeno y señalización de calcio .

Toxicología. Julio-Agosto 2010;274(1-3):1-9. Publicación electrónica, 10 de mayo de 2010.

Migdal C, Foggia L, Tailhardat M, Courtellemont P, Haftek M, Serres M.

El timerosal, un derivado del mercurio compuesto de cloruro de etilmercurio (EtHgCl) y ácido tiosalicílico (TSA), se usa ampliamente como conservante en vacunas y productos cosméticos y causa reacciones cutáneas. Dado que las células dendríticas (CD) desempeñan un papel esencial en la respuesta inmunitaria, se estudió in vitro la

potencia de sensibilización de las sustancias químicas utilizando U937, una línea celular promielomonocítica humana que se utiliza como sustituto de la diferenciación y activación monocítica. Actualmente, esta línea celular se encuentra bajo validación del ECVAM (Centro Europeo para la Validación de Métodos Alternativos) como método alternativo para la discriminación de sustancias químicas. El timerosal y los derivados del mercurio indujeron en U937 una sobreexpresión de CD86 y la secreción de interleucina (IL)-8 de forma similar al 1-cloro-2,4-dinitrobenceno (DNCB), un sensibilizador utilizado como control positivo para la activación de las CD. Los no sensibilizadores, dicloronitrobenceno (DCNB), TSA y dodecil sulfato de sodio (SDS), un irritante, no tuvieron efecto. La activación de U937 se previno mediante el pretratamiento celular con N-acetil-lcisteína (NAC), pero no con antioxidantes independientes del tiol, excepto la vitamina E, que afectó la expresión de CD86 al prevenir la peroxidación lipídica de las membranas celulares. El timerosal, el EtHgCl y el DNCB indujeron el agotamiento de glutatión (GSH) y las especies reactivas de oxígeno (ROS) en 15 minutos; se detectó otro pico después de 2 horas solo para los compuestos de mercurio. MitoSOX, una sonda fluorescente mitocondrial específica, confirmó que las ROS fueron producidas esencialmente por las mitocondrias en correlación con la despolarización de su membrana. Los cambios en la permeabilidad de la membrana mitocondrial inducidos por el mercurio fueron revertidos por NAC, pero no por antioxidantes independientes del tiol. El timerosal y el EtHgCl también indujeron una entrada de calcio (Ca^{2+}) con un pico a las 3 h, lo que sugiere que la entrada de Ca^{2+} es un evento secundario tras la inducción de ROS, ya que la entrada de Ca^{2+} se suprimió tras el pretratamiento con NAC, pero no con antioxidantes independientes del tiol. La entrada de Ca^{2+} también se suprimió al privar el medio de cultivo de Ca^{2+} , lo que confirma la especificidad de la medida. **En conclusión, estos datos sugieren que el timerosal indujo la activación de U937 mediante estrés oxidativo de los depósitos mitocondriales y la despolarización de la membrana mitocondrial, con un efecto primordial de los grupos tiol.** Se demostró una interacción cruzada entre las ROS y la entrada de Ca^{2+} .

149. ¿Qué está pasando? La cuestión de las tendencias temporales en el autismo .

Salud Pública Rep. 2004 Nov-Dic;119(6):536-51.

Blaxill MF.

Abstracto

Los aumentos en la prevalencia reportada de autismo y trastornos del espectro autista en los últimos años han alimentado la preocupación sobre posibles causas ambientales. El autor revisa la literatura de encuestas disponible y encuentra evidencia de grandes aumentos en la prevalencia tanto en los Estados Unidos como en el Reino

Unido que no pueden explicarse por cambios en los criterios de diagnóstico o mejoras en la determinación de casos. La determinación incompleta de los casos de autismo en poblaciones de niños pequeños es la mayor fuente de sesgo predecible en las encuestas de prevalencia; sin embargo, este sesgo ha trabajado, en todo caso, en contra de la detección de una tendencia ascendente en encuestas recientes. La comparación de las tasas de autismo por año de nacimiento para geografías específicas proporciona la base más sólida para la evaluación de tendencias. Dichas comparaciones muestran grandes aumentos recientes en las tasas de autismo y trastornos del espectro autista tanto en los EE. UU. como en el Reino Unido. Las tasas reportadas de autismo en los Estados Unidos aumentaron de < 3 por 10,000 niños en la década de 1970 a > 30 por 10,000 niños en la década de 1990, un aumento de 10 veces. En el Reino Unido, las tasas de autismo aumentaron de menos de 10 por 10.000 en la década de 1980 a aproximadamente 30 por 10.000 en la década de 1990. Las tasas reportadas para todo el espectro de trastornos autistas aumentaron de entre 5 y 10 por 10.000 a entre 50 y 80 por 10.000 en ambos países. Un enfoque preventivo sugiere que la creciente incidencia del autismo debería ser un asunto de preocupación pública urgente.

150. Retractado – Vacunas y autismo

Medicina de laboratorio, septiembre de 2002, número 9, volumen 33

Dr. Bernard Rimland, Dr. Woody McGinnis

Instituto de Investigación del Autismo, San Diego, CA

Extracto: « Las vacunas pueden ser uno de los desencadenantes del autismo. Datos sustanciales demuestran una anomalía inmunitaria en muchos niños autistas, consistente con una menor resistencia a las infecciones, la activación de la respuesta inflamatoria y la autoinmunidad. Una menor resistencia puede predisponer a las lesiones por vacunas en el autismo ».

151. Aspectos teóricos del autismo: Causas—Una revisión

Revista de Inmunotoxicología, enero-marzo de 2011, vol. 8, n.º 1, páginas 68-79

Dra. Helen V. Ratajczak

El autismo, un miembro de los trastornos generalizados del desarrollo (TGD), ha aumentado drásticamente desde su descripción por Leo Kanner en 1943. Inicialmente se estimó que se presentaba en 4 a 5 casos por cada 10,000 niños, y ahora su incidencia es de 1 caso por 110 en Estados Unidos y de 1 caso por 64 en el Reino Unido, con incidencias similares en todo el mundo. Mediante la búsqueda de información desde 1943 hasta la actualidad en las bases de datos PubMed y Ovid Medline, esta

revisión resume los resultados que correlacionan la cronología de los cambios en la incidencia con los cambios ambientales. El autismo podría deberse a más de una causa, con diferentes manifestaciones en diferentes individuos que comparten síntomas comunes. Las causas documentadas del autismo incluyen mutaciones o deleciones genéticas, infecciones virales y encefalitis tras la vacunación. **Por lo tanto, el autismo es el resultado de defectos genéticos o inflamación del cerebro. La inflamación podría ser causada por una placenta defectuosa, una barrera hematoencefálica inmadura, la respuesta inmune de la madre a una infección durante el embarazo, un parto prematuro, encefalitis en el niño después del nacimiento o un ambiente tóxico.**

152. Nacimiento prematuro, vacunación y trastornos del desarrollo neurológico: un estudio transversal de niños vacunados y no vacunados de 6 a 12 años

Anthony R Mawson, Azad R Bhuiyan, Brian D Ray, Binu Jacob

Departamento de Epidemiología y Bioestadística, Facultad de Salud Pública, Jackson
Universidad Estatal, Jackson, MS 39213, EE. UU.

Instituto Nacional de Investigación de Educación en el Hogar, Apartado Postal 13939,
Salem, OR 97309, EE. UU.

J Transl Sci 3: DOI: 10.15761/JTS.1000187, 24 de abril de 2017

Abstracto

Entre el 8% y el 27% de los bebés extremadamente prematuros desarrollan síntomas de trastorno del espectro autista, pero las causas no se comprenden bien. Los bebés prematuros reciben las mismas dosis de las vacunas recomendadas y el mismo calendario que los bebés a término. Se desconoce el posible papel de la vacunación en los trastornos del desarrollo neurológico (TDN) en bebés prematuros, en parte porque los ensayos clínicos previos a la autorización de vacunación de vacunas pediátricas han excluido a los bebés que no fueron prematuros. Este artículo explora la asociación entre el nacimiento prematuro, la vacunación y el TDN, basándose en un análisis secundario de datos de una encuesta anónima a madres, que compara el historial de nacimiento y los resultados de salud de niños de 6 a 12 años de edad, vacunados y no vacunados, educados en casa. Se obtuvo una muestra de conveniencia de 666 niños, de los cuales 261 (39%) no estaban vacunados y el 7,5% presentaba un TDN.

(definido como una discapacidad de aprendizaje, trastorno por déficit de atención e hiperactividad y/o

Trastorno del Espectro Autista) y el 7,7% nacieron prematuros. **No se encontró asociación entre el parto prematuro y el TND en ausencia de vacunación, pero la vacunación se asoció significativamente con el TND en niños nacidos a término (OR: 2,7; IC del 95 %: 1,2; 6,0). Sin embargo, la vacunación, junto con el parto prematuro, se asoció con un aumento de la probabilidad de TND, que osciló entre 5,4 (IC del 95 %: 2,5; 11,9) en comparación con los niños vacunados pero no prematuros, y 14,5 (IC del 95 %: 5,4, 38,7) en comparación con los niños que no eran prematuros ni estaban vacunados.**

Los resultados de este estudio piloto sugieren indicios sobre la epidemiología y la causalidad del TND, pero cuestionan la seguridad de las prácticas actuales de vacunación para bebés prematuros. Se requieren más investigaciones para validar e investigar estas asociaciones y optimizar el impacto de las vacunas en la salud infantil.

153. Exposición iatrogénica al mercurio después de la vacunación contra la hepatitis B en bebés prematuros

The Journal of Pediatrics, Volumen 136, Número 5, mayo de 2000, páginas 679–681

Gregory V. Stajich, PharmD, Gaylord P. Lopez, PharmD, ABAT, Sokei W. Harry,

Licenciado en Medicina, Máster en Salud Pública, William R. Sexson, Doctor en Medicina

Universidad Mercer, Facultad de Farmacia del Sur, Atlanta, Georgia; Georgia

Centro de Envenenamiento, Sistema de Salud Grady, Atlanta; Centro de Envenenamiento de Georgia, Sistema de Salud de Georgia, Atlanta y Universidad Emory, Facultad de Medicina, Atlanta, Georgia.

El timerosal, un derivado del mercurio, se utiliza como conservante en las vacunas contra la hepatitis B. Se midieron los niveles totales de mercurio antes y después de la administración de esta vacuna en 15 lactantes prematuros y 5 lactantes a término. La comparación de los niveles de mercurio antes y después de la vacunación mostró un aumento significativo tanto en los lactantes prematuros como en los lactantes a término. **Además, los niveles de mercurio después de la vacunación fueron significativamente mayores en los lactantes prematuros que en los lactantes a término.** Dado que se sabe que el mercurio es una posible neurotoxina para los lactantes, se justifica un estudio más profundo de su farmacodinamia.

154. Hipótesis: las vacunas conjugadas pueden predisponer a los niños a trastornos del espectro autista.

Med Hypotheses. Diciembre de 2011;77(6):940-7. doi: 10.1016/j.mehy.2011.08.019.
Publicación electrónica: 10 de octubre de 2011.

Brian J. Richmand

PMID: 21993250 DOI: 10.1016/j.mehy.2011.08.019

Abstracto

La primera vacuna conjugada fue aprobada para su uso en los EE. UU. en 1988 para proteger a bebés y niños pequeños contra la bacteria capsular *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). Desde su introducción en los EE. UU., esta vacuna ha sido aprobada en la mayoría de los países desarrollados, incluidos Dinamarca e Israel, donde la vacuna se agregó a sus programas nacionales de vacunación en 1993 y 1994, respectivamente. Se han observado aumentos marcados en la prevalencia reportada de trastornos del espectro autista (TEA) entre niños en los EE. UU. comenzando con cohortes de nacimiento a fines de la década de 1980 y en Dinamarca e Israel comenzando aproximadamente 4-5 años después. Si bien estos aumentos pueden reflejar en parte sesgos de verificación, un desencadenante exógeno podría explicar una parte significativa de los aumentos reportados en TEA. Se plantea la hipótesis aquí de que la introducción de la vacuna conjugada Hib en los EE. UU. en 1988 y su posterior introducción en Dinamarca e Israel podrían explicar una parte sustancial de los aumentos iniciales en TEA en esos países. La continuación de la tendencia hacia mayores tasas de TEA podría explicarse además por el aumento en el uso de la vacuna, un cambio en 1990 en la edad recomendada de vacunación en los EE. UU. de 15 a 2 meses, una mayor inmunogenicidad de la vacuna a través de cambios en su proteína transportadora y la posterior introducción de la vacuna conjugada para *Streptococcus pneumoniae*. Aunque las vacunas conjugadas han sido altamente efectivas en la protección de lactantes y niños pequeños de la morbilidad y mortalidad significativas causadas por Hib y *S. pneumoniae*, los efectos potenciales de las vacunas conjugadas en el desarrollo neuronal merecen un examen más detallado. **Las vacunas conjugadas cambian fundamentalmente la manera en que funciona el sistema inmunitario de lactantes y niños pequeños al desviar sus respuestas inmunitarias a los antígenos de carbohidratos objetivo de un estado de hiporrespuesta a una respuesta robusta mediada por células B2 B. Este período de hiporrespuesta a los antígenos de carbohidratos coincide con el intenso proceso de mielinización en bebés y niños pequeños, y las vacunas conjugadas pueden haber alterado las fuerzas evolutivas que favorecían el desarrollo temprano del cerebro por sobre la necesidad de proteger a los bebés y niños pequeños de las bacterias capsulares.**

155. Los bebés nacidos tardíamente o moderadamente prematuros tienen mayor riesgo de obtener un resultado positivo en la prueba de autismo a los 2 años de edad.

J Pediatr. 2015 febrero;166(2):269-75.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.10.053. Publicación electrónica del 2 de diciembre de 2014.

Chico A1, Seaton SE2, Boyle EM2, Draper ES2, Field DJ2, Manktelow BN2, Marlow N3, Smith LK2, Johnson S4.

1Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Leicester, Leicester, Reino Unido
Reino Unido; Facultad de Psicología, Universidad de Warwick, Coventry, Reino Unido.

2Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Leicester, Leicester, Reino Unido.

3Departamento de Neonatología Académica, Instituto de Salud de la Mujer, University College London, Londres, Reino Unido.

Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Leicester, Leicester, Reino Unido.
Dirección electrónica: sjj19@le.ac.uk.

Abstracto

OBJETIVOS:

Evaluar la prevalencia de pruebas positivas utilizando el cuestionario de la Lista de verificación modificada para el autismo en niños pequeños (M-CHAT) y una entrevista de seguimiento en bebés prematuros tardíos y moderadamente prematuros (LMPT; 32-36 semanas) y controles nacidos a término.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio de cohorte prospectivo poblacional de 1130 recién nacidos a término y 1255 a término. Los padres completaron el cuestionario M-CHAT a los 2 años de edad corregida. Los padres de los bebés con resultados positivos en el cuestionario recibieron una entrevista telefónica de seguimiento para aclarar los puntos fallidos. Se volvió a evaluar el cuestionario M-CHAT y los bebés se clasificaron como verdaderos o falsos positivos. Se evaluaron los resultados neurosensoriales, cognitivos y conductuales mediante el informe de los padres.

RESULTADOS:

Los padres de 634 (57%) bebés nacidos a término y 761 (62%) a término completaron el cuestionario MCHAT. Los bebés nacidos a término y con LMPT presentaron un riesgo significativamente mayor de un resultado positivo en el cuestionario en comparación con los controles (14,5% frente a 9,2%; riesgo relativo [RR] 1,58; IC del 95%: 1,18; 2,11). Tras el seguimiento, un número significativamente mayor de bebés nacidos a término y con LMPT que los controles presentaron un resultado positivo real en el cuestionario (2,4% frente a 0,5%; RR 4,52; 1,51; 13,56). Esto se mantuvo significativo tras excluir a los bebés con deficiencias neurosensoriales (2,0% frente a 0,5%; RR 3,67; 1,19; 11,3).

CONCLUSIONES:

Los bebés prematuros con diagnóstico de autismo (LMPT) tienen un riesgo significativamente mayor de presentar un resultado positivo en la prueba de detección de autismo. Una entrevista de seguimiento M-CHAT es esencial, ya que la detección de trastornos del espectro autista se ve especialmente afectada en las poblaciones de prematuros. Los bebés con falsos positivos en la prueba corren el riesgo de presentar problemas cognitivos y conductuales.

156. Nacimiento prematuro y mortalidad y morbilidad: un estudio cuasi experimental de base poblacional .

JAMA Psychiatry. Noviembre de 2013;70(11):1231-40. doi:

10.1001/jamapsychiatry.2013.2107.

D'Onofrio BM1, Clase QA, Rickert ME, Larsson H, Långström N, Lichtenstein P.

Departamento de Ciencias Psicológicas y Cerebrales, Universidad de Indiana, Bloomington.

Abstracto

IMPORTANCIA:

El parto prematuro se asocia con un aumento de la mortalidad y la morbilidad. Sin embargo, estudios previos no han podido examinar rigurosamente si los factores de confusión, en lugar de los efectos nocivos del parto prematuro, causan estas asociaciones.

OBJETIVO:

Estimar en qué medida las asociaciones entre la edad gestacional temprana y la mortalidad y morbilidad de la descendencia son resultado de factores de confusión mediante un diseño cuasiexperimental, el enfoque de comparación entre hermanos y el control de covariables estadísticas que variaban dentro de las familias.

DISEÑO, ESCENARIO Y PARTICIPANTES:

Un estudio de cohorte de base poblacional, que combina registros suecos para identificar a todos los individuos nacidos en Suecia entre 1973 y 2008 (3.300.708 hijos de 1.736.735 madres) y vincularlos con múltiples resultados.

PRINCIPALES RESULTADOS Y MEDIDAS:

Mortalidad infantil (durante la infancia y a lo largo de los primeros años de la edad adulta) y resultados psiquiátricos (trastorno psicótico o bipolar, autismo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, intentos de suicidio, consumo de sustancias y

criminalidad), académicos (malas calificaciones y logros educativos) y sociales (pareja, paternidad, bajos ingresos y beneficios de asistencia social) hasta 2009.

RESULTADOS:

En la población, hubo una relación dosis-respuesta entre la gestación temprana y las medidas de resultado. **Por ejemplo, el parto prematuro extremo (2327 semanas de gestación) se asoció con mortalidad infantil (odds ratio, 288,1; IC del 95 %, 271,7-305,5), autismo (hazard ratio [HR], 3,2; IC del 95 %, 2,6-4,0)**, bajo logro educativo (HR, 1,7; 1,5-2,0) y beneficios de bienestar social (HR, 1,3; 1,2-1,5) en comparación con los hijos nacidos a término. Las asociaciones entre la gestación temprana y la mortalidad y la morbilidad psiquiátrica generalmente fueron robustas al comparar hermanos expuestos diferencialmente y controlar las covariables estadísticas, mientras que las asociaciones con problemas académicos y algunos sociales se atenuaron en gran medida o por completo en los modelos de efectos fijos.

CONCLUSIONES Y RELEVANCIA:

Los mecanismos responsables de las asociaciones entre el parto prematuro y la mortalidad y la morbilidad son específicos de cada resultado. Estas asociaciones son, en gran medida, independientes de factores de confusión familiares comunes y covariables medidas, lo que concuerda con una inferencia causal. Sin embargo, algunas asociaciones, en particular la predicción de intentos de suicidio, nivel educativo y prestaciones sociales, son resultado de factores de confusión. Los hallazgos enfatizan la importancia de reducir el parto prematuro y brindar servicios integrales a todos los hermanos en familias con un hijo prematuro.

157. Revisión de la asociación entre los adyuvantes de aluminio en las vacunas y el trastorno del espectro autista.

J Trace Elem Med Biol. Julio de 2021;66:126764. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126764. Publicación electrónica, 27 de abril de 2021.

Alberto Boretti 1

Afiliaciones

Universidad Príncipe Mohammad Bin Fahd, PO Box 1664, Al Khobar, 31952, Arabia Saudita.

Abstracto

El manuscrito revisa la asociación entre los adyuvantes de aluminio (AlAd) en vacunas y el trastorno del espectro autista (TEA). El aluminio (Al) es neurotóxico. Los bebés que han recibido AlAd en vacunas muestran una mayor tasa de TEA. El comportamiento de

los ratones cambia con la inyección de Al. Los pacientes que sufren de TEA tienen mayores concentraciones de Al en sus cerebros. Por lo tanto, AlAd es un factor etiológico en el TEA. La eficacia inmunológica condujo al uso de AlAd en vacunas; sin embargo, no se ha considerado la seguridad de quienes son vacunados con dichas vacunas. Los mecanismos de acción de AlAd y la farmacodinamia de AlAd inyectado utilizado en vacunas no están bien caracterizados. **La asociación entre los adyuvantes de aluminio en las vacunas y el trastorno del espectro autista es sugerida por múltiples líneas de evidencia.**

158. Ascendencia de la enfermedad rosa (acrodinia infantil) identificada como un factor de riesgo para los trastornos del espectro autista .

J Toxicol Environ Health A. 15 de septiembre de 2011;74(18):1185-94. Shandley K, Austin DW.

Iniciativa de Bioinvestigación sobre Autismo de Swinburne (SABRI), Centro de Investigación en Ciencias Cerebrales y Psicológicas, Universidad Tecnológica de Swinburne, Hawthorn, Victoria, Australia.

Abstracto

La enfermedad rosa (acrodinia infantil) fue especialmente prevalente en la primera mitad del siglo XX. Atribuida principalmente a la exposición al mercurio (Hg), comúnmente presente en los polvos de dentición, la afección fue desarrollada por aproximadamente 1 de cada 500 niños expuestos. El factor de riesgo diferencial se identificó como una sensibilidad idiosincrásica al Hg. También se ha postulado que los trastornos del espectro autista (TEA) son producidos por el Hg. Análogamente a la experiencia de la enfermedad rosa, la exposición al Hg es generalizada, pero solo una fracción de los niños expuestos desarrolla un TEA, lo que sugiere que la sensibilidad al Hg también puede estar presente en niños con un TEA. El objetivo de este estudio fue probar la hipótesis de que las personas con una hipersensibilidad conocida al Hg (sobrevivientes de la enfermedad rosa) podrían ser más propensas a tener descendientes con un TEA. Quinientos veintidós participantes que habían sido diagnosticados previamente con la enfermedad rosa completaron una encuesta sobre los resultados de salud de sus descendientes. Se compararon las tasas de prevalencia del TEA y de otras afecciones clínicas diagnosticadas en la infancia (trastorno por déficit de atención e hiperactividad, epilepsia, síndrome del cromosoma X frágil y síndrome de Down) con las tasas de prevalencia bien establecidas en la población general. Los resultados mostraron que la tasa de prevalencia del TEA entre los nietos de sobrevivientes de la enfermedad rosa (1 de cada 22) fue significativamente mayor que

la tasa de prevalencia comparable en la población general (1 de cada 160). **Los resultados respaldan la hipótesis de que la sensibilidad al Hg podría ser un factor de riesgo hereditario/genético para el TEA.**

159. Factores de riesgo de regresión autista: resultados de un estudio de cohorte ambispectivo .

J Child Neurol. 30 de enero de 2012. [Epub antes de impresión]

Zhang Y, Xu Q, Liu J, Li SC, Xu X., Departamento de Atención de Salud Infantil, Hospital Infantil de la Universidad de Fudan, Shanghái, China.

Abstracto

Un subgrupo de niños diagnosticados con autismo experimenta regresión del desarrollo caracterizada por una pérdida de habilidades previamente adquiridas. La patogenia de la regresión autista es desconocida, aunque probablemente existan muchos factores de riesgo. Para caracterizar mejor la regresión autista e investigar la asociación entre la regresión autista y los posibles factores de influencia en niños autistas chinos, realizamos un estudio ambispectivo con una cohorte de 170 sujetos autistas. **Los análisis por regresión logística múltiple mostraron correlaciones significativas entre la regresión autista y las convulsiones febriles (OR = 3,53, IC del 95% = 1,1710,65, P = ,025) , así como con antecedentes familiares de trastornos neuropsiquiátricos (OR = 3,62, IC del 95% = 1,35-9,71, P = ,011). Este estudio sugiere que las convulsiones febriles y los antecedentes familiares de trastornos neuropsiquiátricos están correlacionados con la regresión autista.**

160. Las convulsiones tempranas alteran prematuramente las sinapsis auditivas para interrumpir la plasticidad del período crítico talamocortical.

Cell Rep. 29 de mayo de 2018;23(9):2533-2540. doi: 10.1016/j.celrep.2018.04.108.

Sun H, Takesian AE, Wang TT, Lippman-Bell JJ, Hensch TK, Jensen FE.

Departamento de Neurología, Facultad de Medicina Perelman, Universidad de Pensilvania

Centro de Neurobiología FM Kirby, Departamento de Neurología, Hospital Infantil de Boston, Facultad de Medicina de Harvard

Departamento de Neurociencia, Universidad de Carleton

Abstracto

El aumento de la excitabilidad neuronal en la infancia y la niñez resulta en una mayor susceptibilidad a las convulsiones. Estas convulsiones tempranas se asocian con déficits del lenguaje y autismo, que pueden resultar del desarrollo aberrante de la corteza auditiva. Aquí, demostramos que las convulsiones tempranas alteran un período crítico (PC) para la plasticidad del mapa tonotópico en la corteza auditiva primaria (A1). Demostramos que este PC se caracteriza por una prevalencia de sinapsis «silenciosas» de receptores de glutamato solo del receptor NMDA (NMDAR) en la corteza auditiva, que se «desilencian» debido a la inserción del receptor AMPA dependiente de la actividad (AMPA). La inducción de convulsiones antes de este PC ocluye la plasticidad del mapa tonotópico al desilenciar prematuramente las sinapsis solo de NMDAR. Además, el tratamiento breve con el antagonista de AMPA, NBQX, después de las convulsiones, antes del PC, previene el desilenciamiento de las sinapsis y permite la posterior plasticidad A1. Estos hallazgos revelan que las convulsiones en las primeras etapas de la vida modifican los reguladores de la CP y sugieren que los objetivos terapéuticos para el tratamiento temprano posterior a las convulsiones pueden rescatar la plasticidad de la CP.

161 Vacunación triple vírica y convulsiones febriles: evaluación de subgrupos susceptibles y pronóstico a largo plazo.

Vestergaard M1, Hviid A, Madsen KM, Wohlfahrt J, Thorsen P, Schendel D, Melbye M, Olsen J.

JAMA. 21 de julio de 2004; 292 (3): 351-7.

Abstracto

CONTEXTO:

La tasa de convulsiones febriles aumenta tras la vacunación contra el sarampión, las paperas y la rubéola (MMR), pero se desconoce si varía según los antecedentes personales o familiares de convulsiones, factores perinatales o el nivel socioeconómico. Además, se sabe poco sobre las consecuencias a largo plazo de las convulsiones febriles tras la vacunación.

OBJETIVOS:

Estimar las razones de tasas de incidencia (RR) y las diferencias de riesgo de convulsiones febriles después de la vacunación con MMR dentro de subgrupos de niños y evaluar el resultado clínico de las convulsiones febriles después de la vacunación.

DISEÑO, ESCENARIO Y PARTICIPANTES:

Estudio de cohorte de base poblacional de todos los niños nacidos en Dinamarca entre el 1 de enero de 1991 y el 31 de diciembre de 1998, que estaban vivos a los 3 meses; 537.171 niños fueron seguidos hasta el 31 de diciembre de 1999, utilizando datos del Sistema de Registro Civil Danés y otros 4 registros nacionales.

PRINCIPALES MEDIDAS DE RESULTADOS:

Incidencia de la primera convulsión febril, convulsiones febriles recurrentes y epilepsia posterior.

RESULTADOS:

Un total de 439.251 niños (82%) recibieron la vacuna triple vírica (SPR) y 17.986 presentaron convulsiones febriles al menos una vez; 973 de estas convulsiones febriles ocurrieron en las dos semanas posteriores a la vacunación. El riesgo relativo (RR) de convulsiones febriles aumentó durante las dos semanas posteriores a la vacunación (2,75; intervalo de confianza [IC] del 95%: 2,55-2,97) y, posteriormente, se acercó al RR observado en niños no vacunados.

El RR no varió significativamente en los subgrupos de niños definidos por antecedentes familiares de convulsiones, factores perinatales o nivel socioeconómico. Entre los 15 y los 17 meses, la diferencia de riesgo de convulsiones febriles en las 2 semanas posteriores a la vacunación con triple vírica fue de 1,56 por 1000 niños en general (IC del 95 %, 1,44-1,68), de 3,97 por 1000 (IC del 95 %, 2,90-5,40) para los hermanos de niños con antecedentes de convulsiones febriles y de 19,47 por 1000 (IC del 95 %, 16,05-23,55) para los niños con antecedentes personales de convulsiones febriles. Los niños con convulsiones febriles después de la vacunación con MMR tuvieron una tasa ligeramente mayor de convulsiones febriles recurrentes (RR, 1,19; IC del 95%, 1,01-1,41) pero ninguna tasa mayor de epilepsia (RR, 0,70; IC del 95%, 0,33-1,50) en comparación con los niños que no estaban vacunados en el momento de su primera convulsión febril.

CONCLUSIONES:

La vacunación con triple vírica (SPR) se asoció con un aumento transitorio de la tasa de convulsiones febriles, pero la diferencia de riesgo fue pequeña incluso en niños de alto riesgo. La tasa de epilepsia a largo plazo no aumentó en los niños que presentaron convulsiones febriles tras la vacunación, en comparación con los niños que presentaron convulsiones febriles de otra etiología.

162. Variantes comunes asociadas con convulsiones febriles generales y relacionadas con la vacuna MMR

Bjarke Feenstra, Björn Pasternak, Frank Geller, Lisbeth Carstensen, Tongfei

Wang, Fen Huang, Jennifer L Eitson, Mads V Hollegaard, Henrik Svanström,

Mogens Vestergaard, David M Hougaard, John W Schoggins, Lily Yeh Jan, Mads Melbye y Anders Hviid

Genética de la naturaleza (2014) doi:10.1038/ng.3129

Recibido el 20 de mayo de 2014 Aceptado el 3 de octubre de 2014 Publicado en línea el 26 de octubre de 2014

Abstracto

Las convulsiones febriles representan un evento adverso grave después de la vacunación contra el sarampión, las paperas y la rubéola (MMR). Realizamos una serie de exploraciones de asociación genómica que compararon a niños con convulsiones febriles relacionadas con la MMR, niños con convulsiones febriles no relacionadas con la vacunación y controles sin antecedentes de convulsiones febriles. Dos loci se asociaron claramente con convulsiones febriles relacionadas con la MMR, albergando el gen IFI44L estimulado por interferón (rs273259: $P = 5,9 \times 10^{-12}$ frente a controles, $P = 1,2 \times 10^{-9}$ frente a convulsiones febriles no relacionadas con la MMR) y el receptor del virus del sarampión CD46 (rs1318653: $P = 9,6 \times 10^{-11}$ frente a controles, $P = 1,6 \times 10^{-9}$ frente a convulsiones febriles no relacionadas con la MMR). Además, cuatro loci se asociaron con convulsiones febriles en general, implicando los genes del canal de sodio SCN1A (rs6432860: $P = 2,2 \times 10^{-16}$) y SCN2A (rs3769955: $P = 3,1 \times 10^{-10}$), un gen de la familia TMEM16 (ANO3; rs114444506: $P = 3,7 \times 10^{-20}$) y una región asociada con los niveles de magnesio (12q21.33; rs11105468: $P = 3,4 \times 10^{-11}$). Finalmente, demostramos la relevancia funcional de ANO3 (TMEM16C) con experimentos electrofisiológicos en ratas de tipo salvaje y knockout.

163. Eventos adversos posteriores a las vacunaciones de los 12 y 18 meses: un análisis de series de casos autocontrolados de base poblacional .

PLoS One. 2011;6(12):e27897. Publicación electrónica 12 de diciembre de 2011.

Wilson K, Hawken S, Kwong JC, Deeks S, Crowcroft NS, Van Walraven C, Potter

BK, Chakraborty P, Keelan J, Pluscauskas M, Manuel D. Departamento de

Medicina, Instituto de Investigación del Hospital de Ottawa, Universidad de Ottawa, Ottawa, Canadá. kwilson@ohri.ca

Abstracto

FONDO:

Las vacunas vivas tienen perfiles de seguridad distintos, pudiendo causar reacciones sistémicas entre una y dos semanas después de su administración. En la provincia de Ontario, Canadá, la vacuna viva triple vírica (SPR) se recomienda actualmente a los 12 y 18 meses de edad.

MÉTODOS:

Utilizando un diseño de serie de casos autocontrolados, examinamos 271.495 vacunaciones de 12 meses y 184.312 de 18 meses para examinar la incidencia relativa del criterio de valoración compuesto de visitas a urgencias o ingresos hospitalarios en intervalos consecutivos de un día tras la vacunación. Estos datos se compararon con un período de control de 20 a 28 días después. En un análisis post-hoc, examinamos los motivos de las visitas a urgencias y la puntuación media de agudeza visual en el momento de la presentación en niños durante el período de riesgo tras la vacunación de 12 meses.

RESULTADOS:

De cuatro a doce días después de la vacunación a los 12 meses, los niños presentaron un aumento de 1,33 (1,29-1,38) en la incidencia relativa del criterio de valoración combinado en comparación con el período de control, o al menos un evento durante el intervalo de riesgo por cada 168 niños vacunados. De diez a doce días después de la vacunación a los 18 meses, la incidencia relativa fue de 1,25 (95 %, 1,17-1,33), lo que representó al menos un evento adicional por cada 730 niños vacunados. La principal razón del aumento de eventos fue el aumento estadísticamente significativo de las visitas a urgencias tras todas las vacunaciones. No se observaron aumentos significativos en los ingresos hospitalarios. **Se registraron 20 convulsiones febriles adicionales por cada 100 000 vacunados a los 12 meses.**

CONCLUSIONES:

Existe un riesgo significativamente mayor de visitas a urgencias aproximadamente una o dos semanas después de la vacunación a los 12 y 18 meses. Estudios futuros deberían examinar si estos eventos podrían predecirse o prevenirse.

164. Vacuna combinada contra el sarampión, las paperas, la rubéola y la varicela y el riesgo de

Convulsiones febriles

Pediatría (2010) 126 (1): e1–e8. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0665>

Dra. Nicola P. Klein, PhD; Bruce Fireman, MS; W. Katherine Yih, MPH, PhD;

Edwin Lewis, MPH; Martin Kulldorff, PhD; Paula Ray, MPH; Roger Baxter, MD;

Dr. Simon Hambidge, MD, PhD; Dr. James Nordin, MPH; Dra. Allison Naleway;

Dr. Edward A. Belongia; Dra. Tracy Lieu, MPH; Dr. James Baggs; Dr. Eric Weintraub, MPH;
para el enlace de datos sobre seguridad de las vacunas

Centro de estudios de vacunas de Kaiser Permanente, 1 Kaiser Plaza, piso 16, Oakland,
CA 94612.

Abstracto

OBJETIVO:

En febrero de 2008, alertamos al Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización sobre la evidencia preliminar de un riesgo dos veces mayor de convulsiones febriles tras la administración de la vacuna combinada contra el sarampión, las paperas, la rubéola y la varicela (MMRV), en comparación con las vacunas contra el sarampión, las paperas, la rubéola (MMR) y la varicela por separado. Ahora, con datos sobre el doble de personas vacunadas, nuestro objetivo era reevaluar el riesgo de convulsiones tras la administración de la vacuna MMRV.

MÉTODOS:

Utilizando datos del enlace de datos sobre seguridad de las vacunas (Vaccine Safety Datalink) de 2000 a 2008, evaluamos las convulsiones y las visitas por fiebre en niños de 12 a 23 meses tras la administración de la vacuna triple vírica (SPRV) y de la vacuna triple vírica (SPR + varicela) por separado. Comparamos el riesgo de convulsiones tras la vacuna triple vírica (SPRV) con el de la vacuna triple vírica (SPR + varicela) mediante regresión de Poisson y regresiones complementarias que incorporaron resultados de la revisión de historias clínicas y análisis autocontrolados.

RESULTADOS:

Se comparó a los receptores de la vacuna SPRV (83 107) con los receptores de la vacuna SPR + varicela (376 354). Las convulsiones y la fiebre se agruparon significativamente entre 7 y 10 días después de la vacunación con todas las vacunas que contenían sarampión, pero no después de la vacunación contra la varicela sola. El riesgo de convulsiones entre los días 7 y 10 fue mayor después de la vacuna SPRV que después de la vacuna SPR + varicela (riesgo relativo: 1,98 [intervalo de confianza del 95 %:])

1,43–2,73]). Los análisis complementarios arrojaron resultados similares. El riesgo adicional de convulsiones febriles entre 7 y 10 días después de la vacunación con triple vírica (MMRV), en comparación con la vacunación con triple vírica y varicela por separado, fue de 4,3 por 10 000 dosis (intervalo de confianza del 95 %: 2,6–5,6).

CONCLUSIONES:

En niños de 12 a 23 meses que recibieron su primera dosis de la vacuna contra el sarampión, la fiebre y las convulsiones aumentaron entre 7 y 10 días después de la vacunación. La vacunación con la vacuna triple vírica (SPRV) produce una convulsión febril adicional por cada 2300 dosis administradas, en lugar de administrar por separado las vacunas SPR y contra la varicela. Los profesionales que recomiendan la SPRV deben informar a los padres que esta vacuna aumenta el riesgo de fiebre y convulsiones, en comparación con el riesgo ya asociado con las vacunas contra el sarampión.

165. Acción GABAérgica reducida en el cerebro autista .

Curr Biol. 16 de diciembre de 2015. pii: S0960-9822(15)01413-X. doi:

10.1016/j.cub.2015.11.019.

Robertson CE1, Ratai EM2, Kanwisher N3.

1Harvard Society of Fellows, Universidad de Harvard, Cambridge, MA 02138, EE. UU.; Instituto McGovern para la Investigación Cerebral, Instituto Tecnológico de Massachusetts, Cambridge, MA 02138, EE. UU. Dirección electrónica: carolinerobertson@fas.harvard.edu.

2Centro de Imágenes Biomédicas Athinoula A. Martinos, Hospital General de Massachusetts, Facultad de Medicina de Harvard, Charlestown, MA 02129, EE. UU.

3Instituto McGovern para la Investigación Cerebral, Instituto Tecnológico de Massachusetts, Cambridge, MA 02138, EE. UU.

Abstracto

Un desequilibrio entre la neurotransmisión excitatoria/inhibitoria se ha postulado como una característica central de la neurobiología del autismo [1], inspirado en parte por la sorprendente prevalencia de convulsiones entre individuos con el trastorno [2]. La evidencia que apoya esta hipótesis ha implicado específicamente la vía de señalización del neurotransmisor inhibitor, ácido γ -aminobutírico (GABA), en este supuesto desequilibrio: los genes del receptor GABA se han asociado con el autismo en estudios de ligamiento y variación del número de copias [3-7], se han observado menos subunidades del receptor GABA en el tejido post mortem de individuos autistas [8, 9], y la señalización GABAérgica está interrumpida en modelos heterogéneos de autismo en ratones [10]. Sin embargo, falta evidencia empírica que respalde esta hipótesis en humanos, lo que deja una brecha entre los estudios animales y humanos de la condición. Aquí, presentamos un vínculo directo entre la señalización GABA y la

sintomatología perceptiva autista. Primero, demostramos un déficit autista robusto y replicado en la rivalidad binocular [11], una función visual básica que se cree que depende del equilibrio entre excitación e inhibición en la corteza visual [12-15].

Posteriormente, mediante espectroscopia de resonancia magnética, demostramos una estrecha relación entre la dinámica de la rivalidad binocular en participantes típicos y los niveles de GABA y glutamato en la corteza visual. Finalmente, demostramos que el vínculo entre el GABA y la dinámica de la rivalidad binocular está total y específicamente ausente en el autismo. Estos resultados sugieren una alteración de la señalización inhibitoria en el cerebro autista y abren una vía de traducción entre los modelos animales y humanos de la condición.

166. La administración de timerosal a ratas lactantes aumenta el exceso de glutamato y aspartato en la corteza prefrontal: función protectora del sulfato de dehidroepiandrosterona . *Neurochem Res.* Febrero de 2012;37(2):436-47. Publicación electrónica, 21 de octubre de 2011.

Duszczuk-Budhathoki M, Olczak M, Lehner M, Majewska MD. María Curie

Programa de Cátedras, Departamento de Farmacología y Fisiología del Sistema Nervioso, Instituto de Psiquiatría y Neurología, 02-957, Varsovia, Polonia.

Abstracto

El timerosal, un conservante de vacunas que contiene mercurio, se sospecha que influye en la etiología de los trastornos del neurodesarrollo. Previamente, demostramos que su administración a ratas lactantes causa anomalías conductuales, neuroquímicas y neuropatológicas similares a las presentes en el autismo. En este estudio, examinamos mediante microdiálisis el efecto del timerosal sobre los niveles extracelulares de aminoácidos neuroactivos en la corteza prefrontal (CPF) de la rata. La administración de timerosal (4 inyecciones intramusculares de 240 µg Hg/kg en los días 7, 9, 11 y 15 posnatales) indujo cambios duraderos en el exceso de aminoácidos: un aumento de glutamato y aspartato acompañado de una disminución de glicina y alanina; medido entre 10 y 14 semanas después de las inyecciones. Cuatro inyecciones de timerosal a una dosis de 12,5 µg Hg/kg no alteraron las concentraciones de glutamato y aspartato en el momento de la microdiálisis (pero con base en la farmacocinética del timerosal, podrían haber sido efectivas poco después de su inyección). La aplicación de timerosal al PFC en el líquido de perfusión provocó un rápido aumento del exceso de glutamato. La coadministración del neuroesteroide, sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS; 80 mg/kg; ip) previno el efecto del timerosal sobre el glutamato y el aspartato; el esteroide solo no tuvo influencia sobre estos aminoácidos. La coaplicación de DHEAS con timerosal en el líquido de perfusión también bloqueó la acción aguda del timerosal sobre el glutamato. Por el contrario, DHEAS solo redujo el exceso de glicina y alanina,

potenciando algo el efecto del timerosal sobre estos aminoácidos. **Dado que la acumulación excesiva de glutamato extracelular está relacionada con la excitotoxicidad, nuestros datos sugieren que la exposición neonatal a vacunas que contienen timerosal podría inducir lesiones cerebrales excitotóxicas, lo que conllevaría trastornos del desarrollo neurológico.** El DHEAS podría proteger parcialmente contra la neurotoxicidad inducida por mercuriales.

167. La administración neonatal de timerosal provoca cambios persistentes en los receptores opioides Mu en el cerebro de la rata.

Neurochem Res. Noviembre de 2010; 35(11): 1840–1847.

Mieszko Olczak, Michalina Duszczyk, Pawel Mierzejewski, Teresa Bobrowicz y Maria Dorota Majewska¹, Departamento de Farmacología y Fisiología del Sistema Nervioso, Instituto de Psiquiatría y Neurología, Sobieskiego 9 str., 02-957 Varsovia, Polonia, Departamento de Medicina Forense, Universidad Médica de

Varsovia, Oczki 1 str., 02-007 Varsovia, Polonia, Departamento de Neuropatología,

Instituto de Psiquiatría y Neurología, 02-957 Varsovia, Polonia, Departamento de Biología y Ciencias Ambientales, Universidad Cardenal Stefan Wyszyński, Wóycickiego Str. 1/3, 01-815 Varsovia, Polonia

Abstracto

Se sospecha que el timerosal añadido a algunas vacunas pediátricas participa en la patogénesis de varios trastornos del neurodesarrollo. Nuestro estudio previo demostró que el timerosal administrado a ratas lactantes causa hipoalgesia persistente endógena mediada por opioides. En este estudio, examinamos, mediante tinción inmunohistoquímica, la densidad de receptores μ -opioides (MOR) en el cerebro de ratas que, en la segunda semana posnatal, recibieron cuatro inyecciones intramusculares de timerosal en dosis de 12, 240, 1440 o 3000 $\mu\text{g Hg/kg}$. Se examinaron la sustancia gris periacueductal, el putamen caudado y el hipocampo. La administración de timerosal provocó un aumento estadísticamente significativo, dependiente de la dosis, en las densidades de MOR en la sustancia gris periacueductal y el putamen caudado, pero una disminución en el giro dentado, donde se acompañó de la presencia de neuronas en degeneración y la pérdida del marcador de vesícula sináptica (sinaptofisina). **Estos datos documentan que la exposición al timerosal durante la vida postnatal temprana produce alteraciones duraderas en las densidades de los receptores opioides cerebrales junto con otros cambios neuropatológicos que pueden perturbar el desarrollo cerebral.**

168. Efectos adversos de las vacunas contra la tos ferina y la rubéola: un informe de la

Comité para la Revisión de las Consecuencias Adversas de las Vacunas contra la Tos Ferina y la Rubéola

Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina. 1991. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/1815> .

Informe del Comité encargado de examinar las consecuencias adversas de las vacunas contra la tos ferina y la rubéola

Christopher P. Howson, Cynthia J. Howe y Harvey V. Fineberg, editores

División de Promoción de la Salud y Prevención de Enfermedades

Instituto de Medicina

PRENSA DE LA ACADEMIA NACIONAL

Washington, D.C., 1991

Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina. 1991. Efectos adversos de las vacunas contra la tos ferina y la rubéola. Washington, D. C.: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/1815>.

Prefacio

Aunque las vacunas han reducido notablemente la incidencia de muchas enfermedades infantiles, la práctica de la vacunación no siempre está exenta de riesgos. Los efectos secundarios leves son comunes, y se han observado efectos secundarios graves, aunque menos numerosos, en raras ocasiones con ciertas vacunas. Sin embargo, es controvertido si existe un mayor riesgo de eventos adversos graves tras las vacunas de células enteras contra la tos ferina y la rubéola. El hecho de que la vacunación contra la tos ferina y la rubéola sea obligatoria en muchos estados ha aumentado la conciencia pública sobre la controversia y la preocupación por la seguridad de ambas vacunas.

En noviembre de 1989, la OIM creó el Comité de Revisión de las Decisiones Adversas

Consecuencias de las vacunas contra la tos ferina y la rubéola. El cargo específico

al comité, como se describe en la Sección 312 de la Ley Nacional de Lesiones por Vacunas Infantiles, era: identificar y revisar toda la literatura médica y científica disponible sobre la naturaleza, circunstancia y alcance de la relación, si la hubiera, entre las vacunas que contienen tos ferina (incluyendo células enteras, extractos y antígenos específicos) y las siguientes enfermedades y afecciones: anemia hemolítica,

hipsarritmia, espasmos infantiles, síndrome de Reye, mononeuropatía periférica, muertes clasificadas como síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL), meningitis aséptica, diabetes juvenil, autismo, discapacidades de aprendizaje, hiperactividad y otras enfermedades similares según lo recomendado por el comité o la Comisión Asesora sobre Vacunas Infantiles, e investigar la posible asociación entre las vacunas contra la tos ferina y el daño neurológico permanente...”

Resumen

No se identificaron datos que aborden la relación entre la vacunación con DPT o su componente de tos ferina y el autismo. **No existen datos experimentales** que indiquen un posible mecanismo biológico.

Conclusión

No hay **evidencia** que indique una relación causal entre la vacuna DPT o el componente de tos ferina de la vacuna DPT y el autismo.

169. Preguntas sin respuesta: una revisión de casos compensados de lesiones cerebrales inducidas por vacunas

Revista de Derecho Ambiental Pace, vol. 28, n.º 2, 2011

Mary Holland, Louis Conte, Robert Krakow y Lisa Colin

Resumen ejecutivo

En 1986, el Congreso creó el Programa de Compensación por Lesiones Causadas por Vacunas (VICP) en virtud de la Ley Nacional de Lesiones Causadas por Vacunas Infantiles (Ley de 1986). Este Programa tiene jurisdicción original para las reclamaciones de niños por lesiones causadas por vacunas. Dado que casi todos los niños reciben múltiples vacunas en la guardería y la escuela, es fundamental que el Programa garantice equidad, debido proceso y transparencia.

Esta investigación empírica, publicada en una revista jurídica con revisión por pares, examina las reclamaciones de indemnización por encefalopatía y trastorno convulsivo inducidos por vacunas. El VICP ha indemnizado aproximadamente 2500 reclamaciones por lesiones causadas por vacunas desde su creación. Este estudio encontró 83 casos de daño cerebral inducido por vacunas reconocidos, que incluyen autismo, un trastorno que afecta el habla, la comunicación social y el comportamiento. En 21 casos publicados del Tribunal de Reclamaciones Federales, que administra el VICP, el Tribunal declaró que los solicitantes tenían autismo o lo describieron inequívocamente. En los 62 casos restantes, los autores identificaron acuerdos de conciliación en los que el

Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) indemnizó a niños con daño cerebral inducido por vacunas que también padecen autismo o un trastorno del espectro autista.

Los padres informaron sobre la existencia de autismo en entrevistas telefónicas y proporcionaron materiales complementarios, como diagnósticos médicos, expedientes escolares y cuestionarios estándar de detección de autismo completados, para verificar sus informes. En 39 de los 83 casos, o el 47 % de los casos de lesiones por vacunas revisados, se confirmó autismo o trastorno del espectro autista más allá del informe parental.

Este hallazgo de autismo en casos indemnizados por lesiones causadas por vacunas es significativo. Portavoces del gobierno estadounidense llevan más de una década afirmando que no existe un vínculo entre la vacuna y el autismo. Este hallazgo cuestiona las decisiones del Tribunal de Reclamaciones Federales en el Procedimiento Ómnibus sobre Autismo de 2009 y 2010, así como la declaración del Departamento de Salud y Servicios Humanos en su sitio web: «El Departamento de Salud y Servicios Humanos nunca ha concluido en ningún caso que el autismo fuera causado por la vacunación».

Utilizando información pública, la investigación demuestra que el VICP ha estado indemnizando casos de daño cerebral inducido por vacunas y asociado con el autismo durante más de veinte años. Esta investigación sugiere que funcionarios del HHS, el Departamento de Justicia y el Tribunal de Reclamaciones Federales podrían haber estado al tanto de esta asociación, pero no la divulgaron públicamente.

El estudio insta al Congreso a investigar exhaustivamente el VICP, incluyendo una investigación médica de las reclamaciones compensadas por lesiones causadas por vacunas. Esta investigación insta al Congreso a obtener respuestas a estas preguntas cruciales aún sin respuesta.

170. Integración de estudios experimentales (in vitro e in vivo) de neurotoxicidad del timerosal en dosis bajas relevantes para las vacunas .

Neurochem Res. 2011 Jun;36(6):927-38. doi: 10.1007/s11064-011-0427-0. Publicación electrónica, 25 de febrero de 2011.

Dórea JG , Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Brasilia, CP 04322,

70919-970, Brasilia, DF, Brasil. dorea@rudah.com.br

Abstracto

Existe la necesidad de interpretar estudios neurotóxicos para ayudar a abordar las incertidumbres que rodean a las madres embarazadas, los recién nacidos y los niños pequeños que deben recibir dosis repetidas de vacunas que contienen timerosal (TCV). Esta revisión integra información derivada de estudios experimentales emergentes (in vitro e in vivo) de timerosal en dosis bajas (tiosalicilato de etilmercurio sódico). Se buscaron en las principales bases de datos (PubMed y Web-of-science) estudios experimentales in vitro e in vivo que abordaran los efectos del timerosal (o etilmercurio) en dosis bajas sobre los tejidos neuronales y el comportamiento animal. La información extraída de los estudios indica que: (a) la actividad de dosis bajas de timerosal contra células cerebrales humanas y animales aisladas se encontró en todos los estudios y es consistente con la neurotoxicidad por Hg; (b) el efecto neurotóxico del etilmercurio no se ha estudiado con el adyuvante-AI coexistente en las TCV; (c) Estudios en animales han demostrado que la exposición al timerosal-Hg puede provocar la acumulación de Hg inorgánico en el cerebro, y que (d) las dosis relevantes para la exposición a TCV tienen el potencial de afectar el desarrollo neurológico humano. El timerosal en concentraciones relevantes para la exposición de bebés (en vacunas) es tóxico para las células cerebrales humanas cultivadas y para los animales de laboratorio. El uso persistente de TCV (en países en desarrollo) contradice los esfuerzos globales para reducir la exposición al Hg y prohibirlo en productos médicos; su uso continuo en TCV requiere la evaluación de un nivel de etilmercurio suficientemente no tóxico compatible con la exposición repetida (co-ocurrencia con adyuvante-AI) durante las primeras etapas de la vida.

171. Las imágenes por RM-PET de [¹¹C]PBR28 revelan una menor expresión cerebral regional de la proteína translocadora (TSP0) en varones adultos jóvenes con trastorno del espectro autista.

Psiquiatría molecular (2021) 26:1659–1669 [https://doi.org/10.1038/s41380-020-](https://doi.org/10.1038/s41380-020-0682-z)

0682-z Recibido: 21 de junio de 2019 / Revisado: 12 de enero de 2020 / Aceptado: 6 de febrero de 2020 / Publicado en línea: 19 de febrero de 2020

NR Zürich 1,2 •ML Loggia1,2 •JE Mullett3•C. Tseng 1,2 •A. Bhanot1•L.

Richey1•BG Hightower1•C. Wu1•

AJ Parmar1•RI Butterfield1•JM Dubois1,2 •DB Chonde1,2 •D.

Izquierdo-Garcia1,2 •H. Y. Wey1,2 •C. Catana1,2 •

N. Hadjikhani 1,2,4 •CJ McDougale2,3 •JM Hooker1,2

NR Zürcher, zurcher@nmr.mgh.harvard.edu

JM Hooker jhooker@mgh.harvard.edu

1Departamento de Radiología, Centro de Imágenes Biomédicas Athinoula A. Martinos, Hospital General de Massachusetts, Charlestown, MA, EE. UU.

2Facultad de Medicina de Harvard, Boston, MA, EE. UU.

3Centro Lurie para el Autismo, Hospital General de Massachusetts, Lexington, MA, EE. UU.

4Centro de Neuropsiquiatría Gillberg, Universidad de Gotemburgo, Academia Sahlgrenska, Gotemburgo, Suecia

Abstracto

Los mecanismos de disfunción neuroinmune y mitocondrial se han implicado repetidamente en el trastorno del espectro autista (TEA). Para examinar estos mecanismos en individuos con TEA, medimos la expresión in vivo de la proteína translocadora de 18 kDa (TSPO), un marcador glial activado expresado en las membranas mitocondriales. Los participantes se sometieron a un escáner simultáneo de resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones (TEP-RM) con el radiotrazador TSPO de segunda generación [11C]PBR28. Al comparar la TSPO en 15 varones adultos jóvenes con TEA con 18 controles emparejados por edad y sexo, demostramos que los individuos con TEA exhibieron una menor expresión regional de TSPO en varias regiones cerebrales, incluyendo la corteza insular bilateral, la corteza precúnea/cingulada posterior bilateral y las circunvoluciones temporal, angular y supramarginal bilateral, que previamente se han implicado en el autismo en estudios de imágenes de RM funcional. Ninguna región cerebral mostró mayor expresión regional de TSPO en el grupo con TEA que en el grupo control. Un subgrupo de participantes se sometió a una segunda resonancia magnética-PET tras un intervalo medio entre exploraciones de 3,6 meses, y se determinó que la expresión de TSPO durante este periodo fue estable y replicable. Además, el análisis vóxel por vóxel confirmó una menor expresión regional de TSPO en el TEA en este último momento. **Una menor expresión de TSPO en el TEA podría reflejar anomalías en los procesos neuroinmunes o disfunción mitocondrial.**

Comunicado de prensa de la revista Harvard:

“La inflamación está relacionada con el autismo”

Un estudio de neuroimagen ha demostrado que los cerebros de hombres jóvenes con trastorno del espectro autista tienen niveles bajos de proteína translocadora, una sustancia que parece desempeñar un papel en la inflamación y el metabolismo.

Este descubrimiento realizado por un equipo de investigadores del HMS en el Hospital General de Massachusetts proporciona una visión importante de los posibles orígenes del trastorno del espectro autista.

Este trastorno del desarrollo, que afecta a uno de cada cincuenta y nueve niños en Estados Unidos, se manifiesta en la primera infancia y se caracteriza por dificultad para comunicarse e interactuar con los demás. Aunque se desconoce su causa, cada vez hay más evidencia que lo vincula con la neuroinflamación.

Un signo de neuroinflamación son los niveles elevados de proteína translocadora, que pueden medirse en el cerebro mediante tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética anatómica.

El equipo de investigación utilizó estas herramientas de imagen para escanear el cerebro de quince hombres jóvenes adultos con este trastorno. El grupo incluía participantes con diferentes niveles de capacidad intelectual, tanto de alto como de bajo funcionamiento. Como grupo de control, el equipo escaneó el cerebro de dieciocho hombres jóvenes sin autismo de edad similar.

Las exploraciones mostraron que los cerebros de los jóvenes con el trastorno presentaban niveles más bajos de la proteína, en comparación con los cerebros de los participantes sin autismo. De hecho, los participantes con los síntomas más graves del trastorno tendían a presentar la menor expresión de la proteína.

Las regiones del cerebro donde se encontró una baja expresión de la proteína habían sido previamente vinculadas al trastorno del espectro autista y se cree que gobiernan las capacidades sociales y cognitivas como el procesamiento de las emociones, la interpretación de las expresiones faciales y la empatía.

Los investigadores señalan que la proteína translocadora desempeña múltiples funciones complejas, algunas de las cuales promueven la salud cerebral. Por ejemplo, niveles adecuados de esta proteína son necesarios para el funcionamiento normal de las mitocondrias.

Investigaciones anteriores han vinculado el mal funcionamiento de las mitocondrias en las células cerebrales con el trastorno del espectro autista.

Zürcher NR et al., *Molecular Psychiatry*, febrero de 2020

172. Biomarcadores en el autismo

Front Psychiatry. 2014; 5: 100. Publicado en línea el 12 de agosto de 2014. doi:

10.3389/fpsy.2014.00100

Andre AS Goldani,¹Susan R. Downs,²Felicia Widjaja,²Brittany Lawton,² y Robert L. Hendren^{2,*}

¹Universidad Federal de Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

²Departamento de Psiquiatría, Universidad de California en San Francisco, San Francisco, CA, EE. UU.

Editado por: Paul Croarkin, Mayo Clinic, EE. UU.

Abstracto

Los trastornos del espectro autista (TEA) son trastornos complejos y heterogéneos causados por la interacción entre la vulnerabilidad genética y factores ambientales. Con el objetivo de identificar mejor las causas subyacentes del TEA para su diagnóstico y tratamiento, se están intensificando los esfuerzos para identificar biomarcadores fiables en genética, neuroimagen, expresión génica y mediciones del metabolismo corporal. En este artículo, revisamos los estudios publicados sobre posibles biomarcadores en el autismo y concluimos que, si bien existe una perspectiva cada vez más prometedora de encontrar biomarcadores que nos ayuden a orientar el tratamiento, ninguno de ellos cuenta con suficiente evidencia para respaldar su uso clínico rutinario, a menos que se sospeche una enfermedad médica. Entre los **biomarcadores prometedores se encuentran los de la función mitocondrial, el estrés oxidativo y la función inmunitaria**. Los grupos genéticos también sugieren el potencial de biomarcadores útiles.

Extracto : Una revisión reciente evaluó la investigación sobre las anomalías fisiológicas asociadas con el TEA (44). Los autores identificaron cuatro mecanismos principales que se han estudiado cada vez más durante la última década: mecanismos inmunológicos/inflamatorios, estrés oxidativo, tóxicos ambientales y anomalías mitocondriales. Además, existe una creciente investigación sobre los lípidos, los sistemas gastrointestinales, la activación microglial y el microbioma, y cómo estos también pueden contribuir a la generación de biomarcadores asociados con el TEA (45, 46).

Las vías están interconectadas, y un defecto en una probablemente provoque disfunción en otras. Muchos trastornos metabólicos pueden provocar consecuencias como alteraciones en la metilación, la sulfuración y las vías de desintoxicación, así como deficiencias nutricionales. La disfunción mitocondrial, los factores de riesgo ambientales, los desequilibrios metabólicos y la susceptibilidad genética pueden provocar estrés oxidativo (47), que a su vez provoca inflamación, daño en las membranas celulares, autoinmunidad (48), alteración de la metilación (49), muerte celular (48) y déficits neurológicos (50). El cerebro es muy vulnerable al estrés

oxidativo (51), especialmente en niños (52) durante las primeras etapas del desarrollo (47). Dado que los eventos ambientales y los desequilibrios metabólicos afectan el estrés oxidativo y la metilación, también pueden afectar la expresión genética.

173 La exposición gestacional a la contaminación del aire altera el volumen cortical, la morfología microglial y las interacciones microglia-neurona de una manera específica para cada sexo.

Front Synaptic Neurosci. 31 de mayo de 2017;9:10. doi: 10.3389/fnsyn.2017.00010. eCollection 2017.

Jessica L Bolton 1, Steven Marinero 2, Tania Hassanzadeh 1, Divya Natesan

1, Dominic Le 1, Christine Belliveau 1, SN Mason 3, Richard L Auten 3, Staci D Bilbo 1 2 4

1. Departamento de Psicología y Neurociencia, Duke University, Durham NC, Estados Unidos.
 1. Departamento de Neurobiología, Centro Médico de la Universidad de Duke, Durham, NC, Estados Unidos.
 1. Departamento de Pediatría, División de Medicina Neonatal, Centro Médico de la Universidad de Duke, Durham, NC, Estados Unidos.
 1. Departamento de Pediatría y Programa de Neurociencia, Centro Lurie para el Autismo, Facultad de Medicina de Harvard, Hospital General de Massachusetts para Niños, Boston, MA, Estados Unidos.

Abstracto

La microglía son las células inmunes residentes del cerebro, importantes para el desarrollo neuronal normal además de la defensa del huésped en respuesta a estímulos inflamatorios. La contaminación del aire es uno de los tóxicos ambientales más generalizados y dañinos en el mundo moderno, y **varios estudios epidemiológicos a gran escala han vinculado recientemente la exposición prenatal a la contaminación del aire con un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico como el trastorno del espectro autista (TEA)**. Las partículas de escape diésel (DEP) son un componente tóxico primario de la contaminación del aire y activan notablemente la microglía in vitro e in vivo en roedores adultos. **Hemos demostrado que la exposición prenatal a DEP en ratones, es decir, a las madres preñadas durante la gestación, resulta en una vulnerabilidad persistente a los déficits de comportamiento en la descendencia adulta, especialmente en los machos, lo cual es intrigante dada la mayor incidencia de TEA en machos que en hembras (4:1)**. ~ Además, hay una sorprendente regulación positiva de la expresión del gen del receptor tipo Toll (TLR) 4 dentro de los cerebros de los mismos ratones, y esta expresión es principalmente en la microglía. Aquí exploramos el impacto

de la exposición gestacional a DEP o vehículo en la morfología microglial en los cerebros en desarrollo de ratones machos y hembras. **La exposición a DEP aumentó la proteína citocina inflamatoria y alteró la morfología de la microglía, en consonancia con la activación o un retraso en la maduración, solo dentro de los cerebros embrionarios de ratones machos**; y estos efectos fueron dependientes de TLR4. La exposición a DEP también aumentó el volumen cortical en el día embrionario (E)18, que cambió a un volumen disminuido para el día posnatal (P)30 en los machos, lo que sugiere un impacto en el nicho de células madre neurales en desarrollo. **En consonancia con esta hipótesis, encontramos un aumento de las interacciones microgliales-neuronales en la descendencia macho que recibió DEP en comparación con todos los demás grupos. En conjunto, estos datos sugieren un mecanismo por el cual la exposición prenatal a toxinas ambientales puede afectar el desarrollo microglial y función a largo plazo y, por lo tanto, contribuyen al riesgo de trastornos del desarrollo neurológico.**

174. El impacto de las alteraciones neuroinmunes en el trastorno del espectro autista

Frente. Psiquiatría, 9 de septiembre de 2015. Archivo de Biología de Sistemas.

Volumen 6 – 2015 | <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2015.00121>

Carmem Gottfried^{1,2*}, Victorio Bambini-Junior^{1,2,3}, Fiona Francis^{4,5,6}, Rudimar Riesgo^{1,7} y Wilson Savino^{3*}

¹Grupo de Investigación Traslacional en Trastorno del Espectro Autista (GETTEA),
Universidad Federal de Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

²Grupo de Investigación en Plasticidad Neuroglial, Departamento de Bioquímica,
Universidad Federal

Universidad de Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

³Laboratorio de Investigación del Timo, Instituto Oswaldo Cruz, Oswaldo Cruz
Fundación, Río de Janeiro, Brasil

⁴Universidad de la Sorbona, Universidad Pierre y Marie Curie, París, Francia

⁵INSERM UMR-S 839, París, Francia

⁶. Instituto de Molinos de Hierro, París, Francia

7Unidad de Neurología Infantil, Hospital Clínico de Porto Alegre, Universidad Federal de

Río Grande del Sur, Porto Alegre, Brasil

Abstracto

El trastorno del espectro autista (TEA) implica una compleja interacción de factores de riesgo genéticos y ambientales, con alteraciones inmunitarias y deficiencias en la conexión sináptica en las primeras etapas de la vida. En la última década, los estudios sobre el TEA han aumentado considerablemente, tanto en humanos como en modelos animales. El desequilibrio inmunológico (incluida la autoinmunidad) se ha propuesto como un componente etiológico importante del TEA, teniendo en cuenta el aumento de los niveles de citocinas proinflamatorias observado en el cerebro post mortem de los pacientes, así como la producción de autoanticuerpos. Asimismo, estudios epidemiológicos han establecido una correlación del TEA con antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes; asociaciones con haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad y niveles anormales de marcadores inmunológicos en sangre. Asimismo, el uso de modelos animales para estudiar el TEA proporciona cada vez más información sobre la relación entre el sistema inmunitario y la fisiopatología del TEA. **En este artículo, analizaremos la literatura acumulada sobre el TEA, prestando especial atención a los aspectos relevantes de los factores que pueden estar relacionados con la interfaz neuroinmune en el desarrollo del TEA, incluyendo los cambios en la neuroplasticidad.**

Se ha publicado un comentario sobre este artículo:

Artículo de COMENTARIO GENERAL

Frente. Psiquiatría, 8 de octubre de 2015. Archivo de Biología de Sistemas.

Volumen 6 – 2015 | <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2015.00145>

Comentario: El impacto de las alteraciones neuroinmunes en el trastorno del espectro autista

Darío Siniscalco 1,2,3*

1Departamento de Medicina Experimental, Segunda Universidad de Nápoles, Nápoles, Italia

2Centro para el Autismo – El Poder del Silencio, Caserta, Italia

3Cancellautismo – Asociación sin ánimo de lucro para la atención del autismo, Florencia, Italia

El drástico aumento de la prevalencia de los trastornos del espectro autista (TEA) (1), junto con su influencia en la calidad de vida y el coste social del cuidado a lo largo de la vida, ha exigido nuevas investigaciones tanto sobre el desarrollo de estas enfermedades como sobre las opciones terapéuticas. Hoy en día, se reconoce ampliamente que los TEA se caracterizan por características multifactoriales y poligénicas (combinación compleja de interacciones genéticas, epigenéticas y ambientales) (2). Las alteraciones inmunitarias prenatales y los procesos inflamatorios tempranos podrían ser los eventos etiológicos del autismo. En este artículo de hipótesis y teoría, los autores Gottfried et al. (3) analizan los hallazgos recientes en el descubrimiento del autismo. Partiendo de una breve reseña histórica del desarrollo del autismo, el tema principal del artículo es centrarse en el estado del arte de los nuevos hallazgos en los estudios sobre el autismo. **Los autores destacan acertadamente la nueva y desafiante frontera de la investigación sobre el autismo: las alteraciones del eje neuroinmune. Estas alteraciones se evidencian primero en las células responsables tempranamente de las respuestas inmunitarias, ya que son precursoras de macrófagos, células dendríticas y microgliales: monocitos o células mononucleares de sangre periférica (PBMC). Estas células muestran fuertes disfunciones en niños con TEA y están comprometidas con un estado proinflamatorio, lo que a su vez resulta en alteraciones inmunitarias a largo plazo (4). En los TEA, las PBMC alteradas son responsables de la producción elevada de citocinas proinflamatorias. La regulación positiva de las citocinas inflamatorias también se refleja en los centros cerebrales de los pacientes autistas (5): las consecuencias son la inducción de la disrupción de la barrera hematoencefálica (la interfaz inmunológica entre el sistema inmunitario periférico y el sistema nervioso central). Los cambios en la permeabilidad de la BHE influyen directamente en la plasticidad, la conectividad y la función neuronal, desencadenando alteraciones en la interacción social, la comunicación y el comportamiento (3). Las anomalías inmunológicas también influyen en el sistema gastrointestinal y las células inmunitarias innatas microgliales del sistema nervioso central (6).**

Los autores también analizan el papel de la autoinmunidad en la patogénesis del autismo. La autoinmunidad familiar o causada por virus o bacterias podría ser un factor de riesgo para el autismo. Si bien las vías celulares y moleculares exactas responsables de la inducción de alteraciones neuroinmunes aún están por esclarecer, una interacción compleja entre factores de riesgo epigenéticos y ambientales (7) podría desencadenar anomalías neuroinmunes, como respuestas neuronales y gliales anormales.

En conjunto, estos cambios neuroinmunes asociados al autismo podrían ayudar a identificar nuevos objetivos terapéuticos para un mejor manejo futuro de los TEA.

175. La vacuna contra la hepatitis B induce muerte apoptótica en las células Hepa1-6

Apoptosis. 17 de enero de 2012. Hamza H, Cao J, Li X, Li C, Zhu M, Zhao S.

Laboratorio clave de genética, cría y reproducción de animales agrícolas del Ministerio de Educación, Facultad de Ciencia y Tecnología Animal, Universidad Agrícola de Huazhong, Wuhan, 430070, República Popular China, Heyam68_hamza@yahoo.com.

Abstracto

Las vacunas pueden tener efectos secundarios adversos, y estos se asocian predominantemente con la inclusión de aditivos químicos como el adyuvante de hidróxido de aluminio. El objetivo de este estudio fue establecer un sistema modelo in vitro susceptible a investigaciones mecanicistas de citotoxicidad inducida por la vacuna contra la hepatitis B, e investigar los mecanismos de muerte celular inducida por la vacuna. La línea celular de hepatoma hepático de ratón Hepa1-6 fue tratada con dos dosis de vacuna contra la hepatitis B adyuvada (hidróxido de aluminio) (0,5 y 1 µg de proteína por ml) y la integridad celular se midió después de 24, 48 y 72 h. La exposición a la vacuna contra la hepatitis B aumentó la apoptosis celular detectada por citometría de flujo y ensayo TUNEL. La exposición a la vacuna fue acompañada por aumentos significativos en los niveles de caspasa 3 activada, una caspasa efectora clave en la cascada de apoptosis. Los eventos transcripcionales tempranos fueron detectados por qRT-PCR. Informamos que la exposición a la vacuna contra la hepatitis B provocó una sobreexpresión significativa de los genes clave que codifican la caspasa 7, la caspasa 9, la DNasa activada por la caspasa inhibidora (ICAD), la proteína quinasa 1 con espiral asociada a Rho (ROCK-1) y el factor activador de la proteasa apoptótica 1 (Apaf-1). La sobreexpresión de la caspasa 3 y 7 escindida, detectada mediante Western blot, además de la expresión de Apaf-1 y la caspasa 9, sugiere que la muerte celular se produce a través de la vía apoptótica intrínseca, en la que la liberación de citocromo c de la mitocondria desencadena el ensamblaje de un complejo activador de la caspasa. **Concluimos que la exposición de células Hepa1-6 a una dosis baja de vacuna contra la hepatitis B con adyuvante provoca pérdida de la integridad mitocondrial, inducción de apoptosis y muerte celular. Este efecto apoptótico también se observó en la línea celular de mioblastos de ratón C2C12 tras el tratamiento con dosis bajas de vacuna (0,3, 0,1 y 0,05 µg/ml) . Además, se observó el efecto apoptótico in vivo de la vacuna contra la hepatitis B en el hígado de ratón.**

176. Perfil de los trastornos del espectro autista en Marruecos: estudio retrospectivo transversal de padres de niños con autismo

Representante de Med Pharm. Enero de 2023; 96 (1): 71-78. doi: 10.15386/mpr-2308. Publicación electrónica del 25 de enero de 2023.

Mohamed Réda Sefrioui 1, Imane Elidrissi 2, Ibrahim Sbai El Othmani 1,

Sanae Derfoufi 1, Amal Ait Haj Said 1, Adnane Benmoussa 1, Soufiane Derraji 2

1. Laboratorio de Ciencias de los Medicamentos, Investigación Biomédica y Biotecnológica, Facultad de Medicina y Farmacia, Universidad Hassan II de Casablanca, Casablanca, Marruecos.

2. Laboratorio de Farmacología-Toxicología, Facultad de Medicina y Farmacia, Universidad Mohamed V de Rabat, Rabat, Marruecos.

Abstracto

Contexto y objetivo: En Marruecos, el autismo es un trastorno frecuente y no se han realizado estudios epidemiológicos. El objetivo de este trabajo es analizar las características de la aparición del autismo en niños.

Marco y diseño: Se realizó un estudio retrospectivo transversal, distribuido en un período de 10 meses.

Métodos: Incluimos en nuestra encuesta a niños que, según la definición del DSM 5, presentaban uno de los trastornos del espectro autista y tenían un diagnóstico bien definido. Para el análisis estadístico, utilizamos el programa Excel®. Se utilizaron porcentajes para la descripción de las variables cualitativas.

Resultados: De los padres de niños con TEA, el 49% eran madres biológicas. De estas, el 30% fueron mujeres que tuvieron a su hijo entre los 30 y los 35 años de edad. Los varones representaron el 61% de los niños, con una proporción de sexos de 2,6. Los primeros rasgos autistas aparecieron a la edad de 18 meses en el 22% de nuestra población. De las madres con hijos con TEA, el 83% tuvo seguimiento médico regular durante todo el embarazo. Todos los niños autistas de nuestra población fueron vacunados según el Programa Nacional de Inmunización. Según los informes de los padres, el 70% afirmó que los primeros rasgos autistas aparecieron después de la vacunación con la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola (MMR), sabiendo que esta afirmación no está basada en evidencia.

Conclusiones: La calidad de la atención depende de la edad en que se establece el diagnóstico de autismo.

177. El timerosal induce apoptosis en un modelo de neuroblastoma a través de la vía de la quinasa N-terminal cJun .

Ciencias Toxicológicas 92 (1). 246-253

ML Herdman, A Marcelo, Y Huang, RM Niles, Dhar S y Kiningham KK. (2006).

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina Joan C. Edwards, 1542 Spring Valley Drive, Universidad Marshall, Huntington, Virginia Occidental, EE. UU.

EXTRACTO: En los últimos años, el uso de timerosal en vacunas ha generado controversia, ya que el mercurio es una neurotoxina y nefrotoxina conocida. Desde que comenzó la controversia a finales de la década de 1990, gran parte del timerosal se ha eliminado de las vacunas administradas a niños en Estados Unidos. Sin embargo, permanece en algunas, como la vacuna contra la gripe, y se añade a viales multidosis utilizados en países de todo el mundo. Los estudios centrados en la neurotoxicidad inducida por timerosal son limitados, y las directrices de exposición, como las establecidas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), se basan en investigaciones con metilmercurio. Curiosamente, algunos estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren que el etilmercurio puede reaccionar de forma diferente al metilmercurio (Aschner y Aschner, 1990; Harry et al., 2004; Magos et al., 1985). Pocos estudios con timerosal se han centrado en determinar las vías de señalización específicas implicadas en la neurotoxicidad. El establecimiento de estas vías podría ser un paso importante en el descubrimiento de métodos para aliviar los efectos tóxicos en pacientes expuestos al timerosal. Nuestro estudio demuestra por primera vez que el timerosal puede inducir la activación de JNK y AP-1 en la línea celular de neuroblastoma SK-N-SH. Demostramos que la activación de la actividad transcripcional de cJun y AP-1 tras el tratamiento con timerosal no parece estar implicada en la inducción de la apoptosis, como se demostró en los estudios con cJun dominante negativo. Además, pudimos demostrar que JNK es un componente esencial en la fase anterior de esta vía mediante el uso del inhibidor de JNK SP600125. Este compuesto logró atenuar la activación de los componentes posteriores de la muerte celular mediada por mitocondrias y, posteriormente, proteger a las células de la apoptosis. Estos resultados son significativos, ya que la identificación de vías de señalización específicas activadas en respuesta a la exposición al timerosal presenta dianas farmacológicas para atenuar la posible toxicidad en pacientes expuestos a productos que contienen timerosal.

178. La señalización JNK regula la mecánica celular de la migración de interneuronas corticales

eNeuro. 20 de agosto de 2020;7(4):ENEURO.0132-20.2020. doi: 10.1523/ENEURO.013220.2020. Impresión 2020 jul/agosto.

Skye E Smith 1 2 3, Nicholas K Coker 1, Eric S Tucker 4 3

Departamento de Neurociencia, Facultad de Medicina de la Universidad de Virginia Occidental, Morgantown, WV 26506.

2Programa de Posgrado en Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina de la Universidad de Virginia Occidental, Morgantown, WV 26506.

3WVU Instituto de Neurociencia Rockefeller, Facultad de Medicina de la Universidad de Virginia Occidental, Morgantown, WV 26506.

4Departamento de Neurociencia, Facultad de Medicina de la Universidad de Virginia Occidental, Morgantown, WV 26506 etucker@hsc.wvu.edu.

Abstracto

La migración aberrante de interneuronas inhibitoras puede alterar la formación de circuitos corticales y provocar trastornos neurológicos graves, como epilepsia, autismo y esquizofrenia. Sin embargo, los mecanismos que dirigen la migración de interneuronas aún no se comprenden por completo. Utilizando un modelo murino, realizamos microscopía confocal de células vivas para explorar los mecanismos mediante los cuales la vía de la quinasa NH₂-terminal c-Jun (JNK) coordina la ramificación del proceso principal y la nucleocinesis, dos procesos biológicos celulares esenciales para la migración guiada de interneuronas corticales. La inhibición farmacológica de la señalización de JNK altera la cinética de la ramificación del proceso principal, la velocidad y la amplitud de la nucleocinesis, y provoca la deslocalización posterior del centrosoma y el cilio primario hacia el proceso posterior. La pérdida genética de JNK en las interneuronas también altera la ramificación del proceso principal y la nucleocinesis, lo que sugiere que mecanismos importantes de la migración interneuronal dependen de la actividad intrínseca de JNK. **Estos hallazgos resaltan el papel clave de la señalización JNK en el proceso principal de ramificación, nucleocinesis y el tráfico de centrosomas y cilios durante la migración de interneuronas, y además implican a la señalización JNK como un mediador importante del desarrollo cortical.**

179. La exposición materna al timerosal produce estrés oxidativo cerebeloso, metabolismo de la hormona tiroidea y comportamiento motor aberrantes en crías de rata; efectos dependientes del sexo y la cepa .

Cerebelo. 2012 Jun;11(2):575-86. doi: 10.1007/s12311-011-0319-5.

Sulkowski ZL , Chen T , Midha S , Zavacki AM , Sajdel-Sulkowska EM , Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina de Harvard y Hospital Brigham and Women's, Boston, MA, EE. UU.

Abstracto

El metilmercurio (Met-Hg) y el etilmercurio (Et-Hg) son potentes tóxicos con diversos efectos neurológicos perjudiciales en humanos y animales. Si bien el Met-Hg es un desencadenante reconocido del estrés oxidativo y un disruptor endocrino que afecta al desarrollo neurológico, no se ha explorado la neurotoxicidad del desarrollo del Et-Hg, un metabolito del timerosal (TM). Planteamos la hipótesis de que la exposición al TM durante el período perinatal perjudica el desarrollo del sistema nervioso central, y específicamente el cerebelo, por un mecanismo que involucra el estrés oxidativo. Para probar esto, ratas espontáneamente hipertensas (SHR) o madres de ratas Sprague-Dawley (SD) fueron expuestas a TM (200 µg/kg de peso corporal) durante la gestación (G10-G15) y la lactancia (P5-P10). Se evaluó la función auditiva y motora de neonatos machos y hembras; se analizó el cerebelo para determinar el estrés oxidativo y el metabolismo tiroideo. La exposición a TM resultó en una respuesta de sobresalto retardada en neonatos SD y una disminución del aprendizaje motor en neonatos SHR macho (22,6%), en neonatos SD macho (29,8%) y en neonatos SD hembra (55,0%). La exposición a TM también resultó en un aumento significativo en los niveles cerebelosos del marcador de estrés oxidativo 3-nitrotirosina en neonatos SHR hembra (35,1%) y macho SD (14,0%). La actividad de la desyodasa tipo 2 cerebelosa, responsable de la conversión intracerebral local de tiroxina a la hormona activa, 3',3,5-triyodotironina (T3), disminuyó significativamente en las crías SHR macho expuestas a TM (60,9%). Esto coincidió con un aumento (47,0%) de la expresión de un gen regulado negativamente por T3, Odf4, lo que sugiere una deficiencia intracerebelosa local de T3. **Por lo tanto, nuestros datos demuestran un impacto negativo en el neurodesarrollo de la exposición perinatal a TM que parece ser dependiente tanto de la cepa como del sexo.**

180. El aumento del autismo y el papel de la edad en el momento del diagnóstico .

Epidemiología. Ene. 2009;20(1):84-90. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181902d15.

Hertz-Picciotto I, Delwiche L., Departamento de Ciencias de la Salud Pública, Universidad de California, Davis, California 95616, EE. UU. ihp@ucdavis.edu

Abstracto

FONDO:

La prevalencia del autismo en California, basada en individuos elegibles para servicios financiados por el estado, aumentó durante la década de 1990. No se ha evaluado previamente hasta qué punto esta tendencia se explica por cambios en la edad en el momento del diagnóstico o la inclusión de casos más leves.

MÉTODOS:

Se identificaron casos de autismo entre 1990 y 2006 en las bases de datos del Departamento de Servicios de Desarrollo de California, que coordina los servicios para personas con trastornos específicos del desarrollo. Los principales resultados fueron los casos incidentes en la población menor de 10 años por trimestre, la incidencia acumulada por edad y año de nacimiento, las tasas de incidencia por edad estratificadas por año de nacimiento y las proporciones de diagnósticos por edad a lo largo de los años de nacimiento.

RESULTADOS:

La incidencia de autismo en niños aumentó a lo largo del período. La incidencia acumulada a los 5 años de edad por cada 10.000 nacimientos aumentó de forma constante, pasando de 6,2 en 1990 a 42,5 en 2001. Las tasas de incidencia específicas por edad aumentaron con mayor intensidad en los niños de 2 y 3 años. La proporción de niños diagnosticados a los 5 años de edad aumentó solo ligeramente, del 54% en 1990 al 61% en 1996. El cambio en la edad al momento del diagnóstico puede explicar un aumento del 12%, y la inclusión de casos más leves, un aumento del 56%.

CONCLUSIONES:

La incidencia del autismo en California aún no muestra indicios de estabilización. Las edades más tempranas al momento del diagnóstico, la migración diferencial, los cambios en los criterios diagnósticos y la inclusión de casos más leves no explican completamente los aumentos observados. Otros factores aún no se han cuantificado y, en consecuencia, aún no está claro hasta qué punto el aumento continuo representa un verdadero aumento en la incidencia del autismo.

181. Translocación lenta dependiente de CCL2 de partículas biopersistentes del músculo al cerebro

Zakir Khan^{1,2}, Christophe Combadière^{3,4,5}, François-Jérôme Authier^{1,2,6},

Valérie Itier^{1,11,2}, François Lux^{7,8}, Christopher Exley⁹, Meriem MahroufYorgov^{1,11,2}, Xavier Decrouy^{1,2}, Philippe Moretto¹⁰, Olivier Tillement^{7,8},

Romain K. Gherardi^{1,12,2,6*†} y Josette Cadusseau^{1,11,12,2*†}

Afiliaciones de los autores

1. Inserm, U955, 8 rue du Général Sarrail, Créteil, 94010, Francia
2. Universidad Paris-Est, Facultad de Medicina, 8 rue du Général Sarrail, Créteil, 94010, Francia
3. Inserm, UMR-S 945, 91 Boulevard de l'Hôpital, París, 75013, Francia

4. Universidad Pierre y Marie Curie, Facultad de Medicina, 11 Boulevard de l'Hôpital, París, 75013, Francia
5. AP-HP, Grupo Hospitalario Pitié-Salpêtrière, Departamento de Inmunología, 11 Boulevard de l'Hôpital, París, 75013, Francia
6. AP-HP, H. Mondor – Hospital A. Chenevier, Departamento de Histología, Centro de

Referencia neuromuscular GNMH, 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, Créteil, 94000, Francia

CNRS UMR 5620, Laboratorio de Química Física de Materiales

Luminiscentes, 2 rue Victor Grignard, Villeurbanne, 69622, Francia

- Universidad Claude Bernard Lyon 1, 2 rue Victor Grignard, Villeurbanne, 69622, Francia
- Centro Birchall, Laboratorios Lennard-Jones, Universidad de Keele, Staffordshire, ST5 5BG, Reino Unido
- CNRS UMR 5797, Centro de Investigación Nuclear de Burdeos Gradignan, Allée du haut Vignaud, Gradignan, 33175, Francia
- Facultad de Ciencia y Tecnología, UPEC, 61 Avenue du Général de Gaulle, Créteil, Francia
- Equipo IMRB 10, Facultad de Medicina, 8 rue du Général Sarrail, Créteil, F-

94010, Francia

BMC Medicine 2013, 11:99 doi:10.1186/1741-7015-11-99, 4 de abril de 2013

Abstracto

Fondo

La biodistribución a largo plazo de los nanomateriales utilizados en medicina es en gran medida desconocida. Este es el caso del alumbre, el adyuvante de vacunas más utilizado, un compuesto nanocristalino que forma espontáneamente aglomerados de tamaño micrométrico o submicrométrico. Aunque generalmente se tolera bien, ocasionalmente se detecta alumbre en células monocíticas mucho después de la inmunización en individuos presuntamente susceptibles con manifestaciones sistémicas o neurológicas o síndrome autoinmune (inflamatorio) inducido por adyuvantes (ASIA).

Métodos:

Basándonos en investigaciones preliminares realizadas en 252 pacientes con ASIA asociada al alumbre, que mostraron un aumento selectivo de CCL2 circulante, el principal quimioatrayente de monocitos, y una variación en el gen CCL2, diseñamos experimentos con ratones para evaluar la biodistribución del aluminio derivado de la vacuna y de sustitutos fluorescentes de partículas de alumbre inyectados en músculo. El aluminio se detectó en los tejidos mediante tinción de Morin y emisión de rayos X inducida por partículas (PIXE). Se utilizaron perlas de látex fluorescentes de 500 nm y nanohíbridos del tamaño de aglomerados de alumbre de la vacuna (AlRho).

Resultados:

La inyección intramuscular de una vacuna con alumbre se asoció con la aparición de depósitos de aluminio en órganos distantes, como el bazo y el cerebro, donde aún se detectaban un año después de la inyección. Ambos materiales fluorescentes inyectados en el músculo se translocaron a los ganglios linfáticos de drenaje (GLD) y, posteriormente, se detectaron asociados a fagocitos en la sangre y el bazo. Las partículas se acumularon linealmente en el cerebro hasta el punto final de seis meses; se encontraron primero en las células CD11b+ perivasculares y luego en la microglía y otras células neuronales. La ablación de los GLD redujo drásticamente la biodistribución. No se observó translocación cerebral tras la inyección intravenosa directa, pero aumentó significativamente en ratones con alteración crónica de la barrera hematoencefálica. Los experimentos de pérdida/ganancia de función implicaron sistemáticamente a CCL2 en la difusión sistémica de partículas Al-Rho capturadas por células monocíticas y en su posterior neuroadministración. La inyección estereotáctica de partículas señaló la retención cerebral como un factor de acumulación progresiva de partículas.

Conclusión

Los nanomateriales pueden ser transportados por células monocíticas a los ganglios linfáticos de la médula ósea (DLN), la sangre y el bazo, y, de forma similar al VIH, pueden utilizar mecanismos dependientes de CCL2 para penetrar en el cerebro. Esto ocurre a una tasa muy baja en condiciones normales, lo que explica la buena tolerancia general al alumbre a pesar de su alto potencial neurotóxico. **Sin embargo, el aumento continuo de las dosis de este adyuvante poco biodegradable en la población puede volverse insidiosamente peligroso, especialmente en caso de sobreinmunización, una barrera hematoencefálica inmadura o alterada, o una alta producción constitutiva de CCL-2.**

182. Alteraciones de la barrera hematoencefálica y de la barrera epitelial intestinal en los trastornos del espectro autista

María Fiorentino, Anna Sapone, Stefania Senger, Stephanie S. Camhi, Sarah M.

Kadzielski, Timothy M. Buie, Deanna L. Kelly, Nicola Cascella y Alessio Fasano

Autismo Molecular, volumen 7, número de artículo: 49 (2016)

Abstracto

Fondo

Los trastornos del espectro autista (TEA) son afecciones complejas cuya patogénesis puede atribuirse a interacciones entre genes y ambiente. No existen mecanismos definitivos que expliquen cómo los desencadenantes ambientales pueden conducir al TEA, aunque se ha sugerido la participación de la inflamación y la inmunidad. El tráfico inapropiado de antígenos a través de una barrera intestinal deteriorada, seguido del paso de estos antígenos o complejos inmunoactivados a través de una barrera hematoencefálica (BHE) permisiva, puede formar parte de la cadena de eventos que conduce a estos trastornos. Nuestro objetivo fue investigar si una BHE y una permeabilidad intestinal alteradas forman parte de la fisiopatología del TEA.

Métodos

Se analizaron tejidos post mortem de la corteza cerebral y el cerebelo de sujetos con TEA, esquizofrenia (SCZ) y sanos (SC), así como biopsias duodenales de ambos grupos, para determinar los perfiles de expresión génica y proteica. Se investigaron las uniones estrechas y otras moléculas clave asociadas con la integridad y la función de la unidad neurovascular, así como con la neuroinflamación.

Resultados

La claudina (CLDN)-5 y -12 aumentaron en la corteza y el cerebelo del TEA.

CLDN-3, tricelulina y MMP-9 fueron mayores en la corteza del TEA. IL-8, tPA e IBA-1 fueron regulados negativamente en la corteza de la ZSC; IL-1b fue aumentado en el cerebelo de la ZSC. Se observaron diferencias entre la ZSC y el TEA para la mayoría de los genes analizados en ambas áreas cerebrales. La proteína CLDN-5 fue aumentada en la corteza del TEA y el cerebelo, mientras que CLDN-12 apareció reducida tanto en la corteza del TEA como en la de la ZSC. En el intestino, el 75% de las muestras de TEA analizadas presentaron una expresión reducida de los componentes de la unión tisular formadores de barrera (CLDN-1, OCLN, TRIC), mientras que el 66% presentó un aumento de CLDN formadores de poros (CLDN-2, -10, -15) en comparación con los controles.

Conclusiones

En el cerebro con TEA, se observa una expresión alterada de genes asociados con la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE), junto con un aumento de la neuroinflamación y un posible deterioro de la integridad de la barrera intestinal. Si bien

estos hallazgos parecen ser específicos del TEA, se recomienda explorar la posibilidad de subgrupos más diferenciados de SCZ mediante estudios adicionales.

183. ¿Timerosal y autismo? Una hipótesis plausible que no debe descartarse .

Hipótesis Médicas. 2004;62(5):788-94.

Blaxill MF, Redwood L, Bernard S.

Abstracto

La hipótesis autismo-mercurio, descrita por primera vez por Bernard et al., ha generado mucho interés y controversia. El Instituto de Medicina (IOM) revisó la conexión entre las vacunas con mercurio y los trastornos del desarrollo neurológico, incluido el autismo. Concluyeron que la hipótesis era biológicamente plausible, pero que no existían pruebas suficientes para aceptar o rechazar una conexión causal, y recomendaron un programa de investigación integral. Sin citar nueva evidencia experimental, varios observadores han expresado sus opiniones sobre el tema, algunas de las cuales rechazan las conclusiones del IOM. En una revisión reciente, Nelson y Bauman argumentan que es improbable que exista una relación entre el conservante timerosal, la fuente del mercurio presente en las vacunas infantiles. En su defensa del timerosal, estos autores adoptan una visión limitada de la hipótesis original, no aportan nueva evidencia y se basan en citas selectivas y un razonamiento erróneo. Aportamos aquí pruebas para refutar la crítica de Nelson y Bauman y defender la hipótesis autismo-mercurio.

184. Trastornos del espectro autista en relación con la distribución de contaminantes peligrosos del aire

Contaminantes en el área de la Bahía de San Francisco

Perspectivas de Salud Ambiental – Vol. 114 Núm. 9, septiembre de 2006

Gayle Windham, División de Control de Enfermedades Ambientales y Ocupacionales, Departamento de Servicios de Salud de California

A 284 niños con TEA y 657 controles, nacidos en 1994 en el Área de la Bahía, se les asignaron niveles de exposición según su tracto de nacimiento para 19 sustancias químicas. El riesgo de autismo aumentó un 50 % en los tractos con mayor concentración de disolventes clorados y metales pesados. Los compuestos de mayor riesgo fueron el mercurio, el cadmio, el níquel, el tricloroetileno y el cloruro de vinilo, y el riesgo de los metales pesados fue casi el doble que el de los disolventes.

Extracto: "Nuestros resultados sugieren una posible asociación entre el autismo y las concentraciones estimadas de metales, y posiblemente disolventes, en el aire ambiente alrededor de la residencia natal".

185 Liberación de mercurio en el medio ambiente, tasas de educación especial y trastorno autista: un estudio ecológico de Texas

Health Place. Junio 2006;12(2):203-9.

Palmer RF, Blanchard S, Stein Z, Mandell D, Miller C.

Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas, Departamento de Medicina Familiar y Comunitaria de San Antonio, 7703 Floyd Curl Drive, San Antonio, Texas

Abstracto

Se investigó la asociación entre el mercurio liberado al medio ambiente, la educación especial y las tasas de autismo en Texas utilizando datos del Departamento de Educación de Texas y la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos. Se utilizó un análisis de regresión de Poisson ajustado al tamaño de la población del distrito escolar y a factores económicos y demográficos. Se observó un aumento significativo en las tasas de estudiantes de educación especial y en las tasas de autismo asociado con el aumento del mercurio liberado al medio ambiente. En promedio, por cada 1000 lb de mercurio liberado al medio ambiente, se observó un aumento del 43 % en la tasa de servicios de educación especial y del 61 % en la tasa de autismo. La asociación entre el mercurio liberado al medio ambiente y las tasas de educación especial estuvo mediada en su totalidad por el aumento de las tasas de autismo. Este estudio ecológico sugiere la necesidad de realizar más investigaciones sobre la asociación entre el mercurio liberado al medio ambiente y los trastornos del desarrollo, como el autismo. Estos resultados tienen implicaciones para la planificación de políticas y el análisis de costos.

186. Prevalencia del trastorno del espectro autista y proximidad a instalaciones industriales que liberan arsénico, plomo o mercurio .

Medio ambiente total de ciencia. 1 de diciembre de 2015; 536: 245-51. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.07.024. Publicación electrónica del 25 de julio de 2015.

Dickerson AS1, Rahbar MH2, Han I3, Bakian AV4, Bilder DA5, Harrington RA6, Pettygrove S7, Durkin M8, Kirby RS9, Wingate MS10, Tian LH11, Zahorodny WM12, Pearson DA13, Moye LA 3rd14, Baio J15.

Núcleo de Bioestadística/Epidemiología/Diseño de Investigación (BERD), Centro de Ciencias Clínicas y Traslacionales (CCTS), Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en Houston, Houston, TX 77030, EE. UU. Dirección electrónica: Aisha.S.Dickerson@uth.tmc.edu.

2. Núcleo de Bioestadística/Epidemiología/Diseño de Investigación (BERD), Centro de Ciencias Clínicas y Traslacionales (CCTS), Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en Houston, Houston, TX 77030, EE. UU.; División de Epidemiología, Genética Humana y Ciencias Ambientales (EHGES), Facultad de Salud Pública de la Universidad de Texas en Houston, Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en Houston, Houston, TX 77030, EE. UU. Dirección electrónica: Mohammad.H.Rahbar@uth.tmc.edu.

3División de Epidemiología, Genética Humana y Ciencias Ambientales (EHGES), Escuela de Salud Pública de la Universidad de Texas en Houston, Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en Houston, Houston, TX 77030, EE. UU. Dirección electrónica: Inkyu.Han@uth.tmc.edu.

División de Psiquiatría Infantil, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Utah, Salt Lake City, UT 84108, EE. UU. Dirección electrónica: Amanda.Bakian@hsc.utah.edu.

División de Psiquiatría Infantil, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Utah, Salt Lake City, UT 84108, EE. UU. Dirección electrónica: Deborah.Bilder@hsc.utah.edu.

6Departamento de Epidemiología, Facultad de Salud Pública Bloomberg de la Universidad Johns Hopkins, Baltimore, MD 21205, EE. UU. Dirección electrónica: rharrin5@jhu.edu. 7Facultad de Salud Pública Mel y Enid Zuckerman, Universidad de Arizona, Tucson, AZ 85721, EE. UU. Dirección electrónica: sydneyep@u.arizona.edu. 8Centro Waisman, Facultad de Medicina y Salud Pública de la Universidad de Wisconsin, Madison, WI 53726, EE. UU. Dirección electrónica: mdurkin@wisc.edu. 9Departamento de Salud Comunitaria y Familiar, Facultad de Salud Pública, Universidad del Sur de Florida, Tampa, FL 33612, EE. UU. Dirección electrónica: rkirby@health.usf.edu.

10Departamento de Organización y Políticas de Atención Médica, Escuela de Salud Pública, Universidad de Alabama en Birmingham, Birmingham, AL 35205, EE. UU. Dirección electrónica: mslay@uab.edu.

Centro Nacional de Defectos Congénitos y Discapacidades del Desarrollo, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA 30333, EE. UU. Dirección electrónica: bsr4@cdc.gov.

12Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de Rutgers, Nueva Jersey, Newark, NJ 07103, EE. UU. Dirección electrónica: zahorodn@njms.rutgers.edu. 13Departamento de Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento, Facultad de Medicina de la Universidad de Texas, Houston, TX 77054, EE. UU. Dirección electrónica:

Deborah.A.Pearson@uth.tmc.edu.

División de Bioestadística, Facultad de Salud Pública de la Universidad de Texas en Houston, Houston, TX 77030, EE. UU. Dirección electrónica:

Lemuel.A.Moye@uth.tmc.edu.

Centro Nacional de Defectos Congénitos y Discapacidades del Desarrollo, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA 30333, EE. UU. Dirección electrónica:

xzb1@cdc.gov.

Abstracto

Se ha demostrado que la exposición prenatal y perinatal a contaminantes atmosféricos afecta negativamente los resultados del parto en la descendencia y puede contribuir a la prevalencia del trastorno del espectro autista (TEA). **Para este estudio ecológico, evaluamos la asociación entre la prevalencia del TEA, a nivel de distrito censal, y la proximidad de los centroides de distrito a las instalaciones industriales más cercanas que liberaron arsénico, plomo o mercurio** durante la década de 1990. Utilizamos datos de vigilancia de 2000 a 2008 de cinco sitios de la red de Monitoreo del Autismo y las Discapacidades del Desarrollo (ADDM) y datos del censo de 2000 para estimar la prevalencia. Se utilizaron modelos de regresión binomial negativa multinivel para evaluar la asociación entre la prevalencia del TEA y la proximidad a las instalaciones industriales existentes de 1991 a

1999, según el Inventario de Emisiones Tóxicas de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (USEPA-TRI). Los datos de 2489 distritos censales mostraron que, tras ajustar las características demográficas y socioeconómicas del área, la prevalencia de TEA fue mayor en los distritos censales ubicados en el percentil 10 más cercano, en comparación con aquellos ubicados en el percentil 50 más lejano (RR ajustado = 1,27; IC del 95 %: [1,00, 1,61]; p = 0,049). **Los hallazgos observados en este estudio sugieren la asociación entre la proximidad residencial urbana a instalaciones industriales que emiten contaminantes atmosféricos y una mayor prevalencia de TEA.**

187. Elevación del factor de necrosis tumoral alfa en el líquido cefalorraquídeo de niños autistas.

Pediatr Neurol. 2007 Junio;36(6):361-5. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.01.012.

Michael G Chez 1, Tim Dowling, Pikul B Patel, Pavan Khanna, Matt Kominsky

1 Departamento de Neurología, Universidad Rosalind Franklin y la Facultad de Medicina de Chicago, North Chicago, IL, EE. UU.

Abstracto

Informes recientes que implican citocinas elevadas en el sistema nervioso central en un pequeño número de pacientes con autismo estudiados han reportado regresión clínica. Estos estudios no se han centrado en el factor de necrosis tumoral alfa como un posible marcador de daño inflamatorio. Una serie de 10 niños con autismo se sometieron a una evaluación clínica de su suero y líquido cefalorraquídeo para cambios inflamatorios y posible enfermedad metabólica como parte de su evaluación neurológica. **La elevación de los niveles de factor de necrosis tumoral alfa en líquido cefalorraquídeo fue significativamente mayor (media = 104,10 pg/mL) que los niveles séricos concurrentes (media = 2,78 pg/mL) en todos los pacientes estudiados. La relación entre los niveles de líquido cefalorraquídeo y los niveles séricos fue en promedio de 53,7:1. Esta relación es significativamente mayor que las elevaciones reportadas para otros estados patológicos para los cuales se han medido simultáneamente los niveles de factor de necrosis tumoral alfa en líquido cefalorraquídeo y suero.** Esta observación podría ofrecer una perspectiva única sobre los mecanismos inflamatorios del sistema nervioso central que podrían contribuir a la aparición del autismo y servir como un posible marcador clínico. Un estudio más controlado de esta observación potencialmente importante podría resultar valioso.

188 Respuestas inflamatorias a la vacuna trivalente contra el virus de la influenza entre

Mujeres embarazadas

Vacuna. 8 de noviembre de 2011;29(48):8982-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.09.039. Publicación electrónica, 22 de septiembre de 2011.

Christian LM, Iams JD, Porter K, Glaser R.

Departamento de Psiquiatría, Centro Médico de la Universidad Estatal de Ohio, Columbus, OH

Abstracto

Objetivo

En EE. UU., la vacunación trivalente contra la influenza estacional (VIT) se recomienda universalmente para todas las mujeres embarazadas. Sin embargo, se carece de datos sobre la respuesta inflamatoria materna a la vacunación, lo que permitiría definir mejor la seguridad y la utilidad clínica de la inmunización. Además, con fines de investigación, la vacunación se ha utilizado como un desencadenante inmunitario leve para examinar las respuestas inflamatorias in vivo en adultos no gestantes. Se desconoce la utilidad de dicho modelo durante el embarazo. Dadas las justificaciones clínicas y empíricas, el presente estudio examinó la magnitud, la evolución temporal y la varianza de las respuestas inflamatorias tras la vacunación contra el virus de la influenza estacional en mujeres embarazadas. Métodos.

Se evaluó a las mujeres antes y un día ($n = 15$), dos días ($n = 10$) o aproximadamente una semana ($n = 21$) después de la TIV. Se determinaron los niveles séricos de interleucina (IL)-6, factor de necrosis tumoral (TNF)- α , proteína C reactiva (PCR) y factor inhibidor de la migración de macrófagos (FMI) mediante inmunoensayo de alta sensibilidad.

Resultados

Se observaron aumentos significativos de la PCR uno y dos días después de la vacunación ($p < 0,05$). Se observó un efecto similar para el TNF- α , cuyo aumento a los dos días después de la vacunación se acercó a la significación estadística ($p = 0,06$). Se observó una variabilidad considerable en la magnitud de la respuesta; los coeficientes de variación para el cambio a los dos días después de la vacunación oscilaron entre el 122 % y el 728 %, con la mayor variabilidad en las respuestas de IL-6 en este momento.

Conclusiones

La vacunación trivalente contra el virus de la influenza provoca una respuesta inflamatoria medible en mujeres embarazadas. Existe suficiente variabilidad en la respuesta para evaluar su asociación con los resultados clínicos. Dado que los resultados adversos para la salud perinatal, como la preeclampsia y el parto prematuro, tienen un componente inflamatorio, una mayor tendencia a una respuesta inflamatoria a los desencadenantes inmunitarios podría predecir el riesgo de resultados adversos, lo que proporciona información sobre los mecanismos biológicos subyacentes. La respuesta inflamatoria provocada por la vacunación es sustancialmente más leve y transitoria que la observada en enfermedades infecciosas, lo que respalda el valor clínico de la vacunación. Sin embargo, se necesita más investigación para confirmar que la leve respuesta inflamatoria provocada por la vacunación es benigna durante el embarazo.

189. El papel del sistema inmunitario en el trastorno del espectro autista

Neuropsicofarmacología. Enero de 2017; 42(1): 284–298. Publicado en línea en 2016.

21 de septiembre. Prepublicado en línea el 18 de agosto de 2016. doi:

10.1038/npp.2016.158

Amory Meltzer¹ y Judy Van de Water^{1,2,3,*}

¹División de Reumatología/Alergia e Inmunología Clínica, Departamento de Medicina Interna, Universidad de California, Davis, CA, EE. UU.

²El Instituto MIND, Universidad de California, Davis, CA, EE. UU.

³NIEHS Centro de Salud Ambiental Infantil, Universidad de California, Davis, CA, USA

*División de Reumatología/Alergia e Inmunología Clínica; 451 E. Salud Sciences Dr, Suite 6510; Universidad de California Davis

Abstracto

El autismo es un trastorno del neurodesarrollo que se caracteriza por déficits en la comunicación y las habilidades sociales, así como por comportamientos repetitivos y estereotipados. Si bien se ha dedicado mucho esfuerzo a la identificación de genes asociados con el autismo, **las investigaciones que han surgido en las últimas dos décadas sugieren que la disfunción inmunitaria es un factor de riesgo viable que contribuye a los déficits del neurodesarrollo observados en los trastornos del espectro autista (TEA)**. Además, es la heterogeneidad dentro de este trastorno la que ha sacado a la luz gran parte del pensamiento actual sobre los subfenotipos dentro del TEA y cómo el sistema inmunitario se asocia con estas distinciones. Esta revisión se centrará en los dos ejes principales de la participación inmunitaria en el TEA, a saber, la disfunción en los períodos prenatal y posnatal. **Durante la gestación, las agresiones prenatales, incluyendo la infección materna y la posterior activación inmunitaria, pueden aumentar el riesgo de autismo en el niño. De manera similar, la presencia de autoanticuerpos anticerebrales de origen materno, encontrada en aproximadamente el 20% de las madres cuyos hijos están en riesgo de desarrollar autismo, ha definido un subfenotipo adicional de TEA. El entorno posnatal, por otro lado,** se caracteriza por perfiles relacionados, pero distintos, de desregulación inmunitaria, inflamación y autoanticuerpos endógenos que persisten en el individuo afectado. Por lo tanto, una

mejor definición del papel de la desregulación inmunitaria en el TEA requiere una comprensión más profunda de la interacción entre los sistemas inmunitarios materno e infantil, y su papel en el diagnóstico y el tratamiento.

190. Proteína C reactiva materna elevada y autismo en una cohorte de nacimiento nacional.

Mol Psychiatry. 22 de enero de 2013. doi: 10.1038/mp.2012.197.

Brown AS, Sourander A, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW, Sundvall J, Surcel HM.

Departamento de Psiquiatría, Facultad de Médicos y Cirujanos de la Universidad de Columbia, Instituto Psiquiátrico del Estado de Nueva York, Nueva York, NY, EE. UU., Departamento de Epidemiología, Escuela de Salud Pública Mailman de la Universidad de Columbia, Nueva York, NY, EE. UU.

Abstracto

El autismo es un síndrome neuropsiquiátrico complejo con una etiología en gran parte desconocida. La inflamación durante el embarazo puede representar una vía común por la cual las infecciones y otras agresiones aumentan el riesgo de padecer el trastorno. Por lo tanto, investigamos la asociación entre la proteína C reactiva (PCR) gestacional temprana, un biomarcador inflamatorio establecido, analizado prospectivamente en sueros maternos, y el autismo infantil en una gran cohorte nacional de nacimientos con un extenso biobanco sérico. Otras fortalezas de la cohorte incluyeron la determinación casi completa de los embarazos en Finlandia (N = 1,2 millones) durante el período de estudio y los registros psiquiátricos nacionales que consisten en prácticamente todos los casos de autismo tratados en la población. El aumento de los niveles maternos de PCR, clasificados como una variable continua, se asoció significativamente con el autismo en la descendencia. Para los niveles maternos de PCR en el quintil más alto, en comparación con el quintil más bajo, hubo un riesgo elevado significativo del 43%. Este hallazgo sugiere que la inflamación materna puede tener un papel importante en el autismo, con posibles implicaciones para la identificación de estrategias preventivas y mecanismos patogénicos en el autismo y otros trastornos del desarrollo neurológico. Publicación avanzada en línea de Molecular Psychiatry, 22 de enero de 2013; doi:10.1038/mp.2012.197.

191. ¿Qué es el autismo regresivo y por qué se produce? ¿Es consecuencia de una disfunción multisistémica que afecta la eliminación de metales pesados y la capacidad de regular la temperatura neuronal ?

N Am J Med Sci. Julio de 2009; 1(2): 28–47.

Graham E. Ewing

Montague Healthcare, Nottingham, Reino Unido

Abstracto

Existe un argumento convincente de que la aparición del autismo regresivo es atribuible a anomalías genéticas y cromosómicas, derivadas del uso excesivo de vacunas, lo que posteriormente afecta la estabilidad y la función del sistema nervioso autónomo y los sistemas fisiológicos. Esta percepción sensorial está vinculada al sistema nervioso autónomo y la función de los sistemas fisiológicos, lo que nos permite examinar la importancia de los síntomas autistas desde una perspectiva sistémica. La insuficiencia del sistema excretor influye en la eliminación de metales pesados y facilita su acumulación y posterior manifestación como neurotoxinas: cuyas consecuencias a largo plazo conducirían a neurodegeneración, problemas cognitivos y de desarrollo. También puede influir en la regulación de la hipertermia neuronal. Este artículo explora los problemas y concluye que la disfunción sensorial y la insuficiencia sistémica, manifestadas como autismo, son la consecuencia inevitable que surge de la alteración sutil del ADN y, en consecuencia, del uso excesivo de vacunas.

192. Eventos adversos neurológicos posteriores a la vacunación

Prog Health Sci 2012, Vol 2, N.º 1

Sienkiewicz D.*, Kułak W., Okurowska-Zawada B., Paszko-Patej G.

Departamento de Rehabilitación Pediátrica de la Universidad Médica de Białystok, Polonia

Abstracto

La presente revisión resume los datos sobre eventos adversos neurológicos tras la vacunación en relación con su intensidad y tiempo de aparición, considerando los mecanismos inmunológicos y no inmunológicos. Los autores describieron el desarrollo fisiológico del sistema inmunitario y las posibles respuestas inmunitarias tras la vacunación. Se presentó la toxicidad del timerosal, un conservante que contiene mercurio y que se utiliza en algunas vacunas. Se describieron las complicaciones neurológicas tras la vacunación. Se analizó el papel de la vacunación en la evolución natural de las enfermedades infecciosas y el calendario de vacunación vigente en Polonia.

Discusión de Sienkiewicz et al.:

« Entre las complicaciones neurológicas «mayores», que suelen manifestarse más de 48 horas después de la vacunación y que pueden causar daños permanentes al sistema nervioso central (SNC), se enumeran las siguientes: convulsiones,

especialmente si no hay aumento de la temperatura corporal, episodios de hipotonía e hipoporoscopia, encefalitis posvacunal, encefalopatía posvacunal [6, 8-11] y autismo [10, 12-14]. «

193. Episodios hipotónicos-hiporreactivos tras la vacunación contra la tos ferina: ¿ motivo de preocupación?

Seguridad contra las drogas. 2002;25(2):85-90. doi: 10.2165/00002018-200225020-00003.

Michael S. Gold 1

1 Departamento Universitario de Pediatría y Unidad de Coordinación de Inmunización, Adelaida, Australia.

Abstracto

La seguridad de las vacunas se ha convertido en una preocupación importante para la comunidad y reviste especial importancia para padres, receptores y proveedores de vacunas. **Un episodio hipotónicohiporreactivo (EHH) es un episodio repentino e inesperado de pérdida de tono, falta de respuesta y cambio de color que afecta con poca frecuencia a bebés y niños después de la vacunación. Si bien cualquier vacuna puede estar asociada con este evento adverso, el EHH suele presentarse tras la administración de una vacuna contra la tos ferina.** Ante la preocupación de la comunidad por la seguridad de las vacunas, ha resurgido el interés en este evento adverso. Este interés se ha centrado en formular una definición de caso aceptable, documentar los posibles factores de riesgo y definir mejor el pronóstico del EHH. Además, estudios han documentado el resultado de la revacunación de niños que han presentado un EHH. Si bien aún queda mucho por aprender sobre el EHH, parece que no presenta secuelas a largo plazo y que los niños que lo han presentado pueden ser revacunados. Se debe proporcionar a los padres la información disponible para que puedan evaluar los riesgos y beneficios de la vacunación contra la tos ferina. Los beneficios de la vacunación contra la tos ferina aún superan los riesgos y se debe seguir promoviendo la vacunación universal contra la tos ferina en la infancia.

194. El eslabón débil: hipotonía en la infancia e identificación temprana del autismo

Portada. Neurol., 4 de febrero de 2021. Sec. Neurología Pediátrica, Volumen 12 – 2021 | <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.612674>

Lidia V. Gabis^{1,2*}, Meirav Shaham³, Odelia Leon Attia¹, Shahar Shefer¹, Ruth Rosenan¹, Tal Gabis⁴ y Michal Daloya³

1Centro de Desarrollo Infantil Weinberg en el Hospital Infantil Safra, Sheba
Centro Médico, Ramat Gan, Israel

2Facultad de Medicina Sackler de la Universidad de Tel Aviv, Tel Aviv, Israel

3Departamento de Estadística, Universidad de Haifa, Haifa, Israel 4Facultad de
Medicina, Universidad Carolina, Praga, Chequia

Antecedentes: Los síntomas de presentación y el diagnóstico diferencial específico por edad del Trastorno del Espectro Autista (TEA) determinan la edad de la evaluación inicial y la edad del diagnóstico definitivo. La AAP recomienda realizar pruebas de detección de TEA a todos los niños a los 18 y 24 meses, seguidas de una evaluación integral para aquellos con problemas de desarrollo. Más recientemente, se ha recomendado que la evaluación se realice a una edad más temprana, con un diagnóstico ya al inicio del segundo año de vida, lo que permite una intervención intensiva más temprana.

Objetivo: Evaluar los hitos tempranos del desarrollo en una cohorte de niños con diagnóstico de Trastorno del Espectro Autista (TEA) para encontrar un marcador temprano objetivo y fiable. Sugerimos que el tono muscular bajo (hipotonía) es un signo que cumple los criterios de consistencia y fiabilidad mencionados anteriormente y podría estar relacionado con el diagnóstico precoz.

Métodos: Comparamos la distribución por edad del diagnóstico de TEA en presencia de hipotonía en un conjunto de datos de 5205 niños diagnosticados en el Centro Keshet. Mil ciento ochenta y dos niños (953 varones) fueron diagnosticados con TEA y se compararon con otros diagnósticos del desarrollo. Dentro de la cohorte de TEA, analizamos en detalle las diferencias de género y prematuridad.

Resultados: En presencia de hipotonía, la edad media de diagnóstico de TEA fue significativamente menor (1,5 años para varones y mujeres) y este efecto aumentó en los niños nacidos a término en comparación con los prematuros.

Conclusiones: La hipotonía es un marcador reconocible del TEA y puede servir como una “bandera roja” para impulsar un reconocimiento más temprano y una evaluación del desarrollo neurológico hacia un diagnóstico de autismo.

195. Episodios hipotónicos-hiporreactivos notificados al Sistema de Notificación de Reacciones Adversas a las Vacunas (VAERS), 1996-1998

Pediatría. Octubre de 2000;106(4):E52. doi: 10.1542/peds.106.4.e52.

TS DuVernoy 1, MM Braun

Abstracto

Antecedentes: Un episodio hipotónico-hiporreactivo (EHH) es la aparición repentina de hipotonía, hiporreactividad y palidez o cianosis que se presenta dentro de las 48 horas posteriores a la vacunación infantil. Este síndrome se ha asociado principalmente con vacunas que contienen tos ferina administradas a niños menores de 2 años, y se estima que ocurre una vez cada 1750 vacunaciones contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTwP). Estudios previos sobre EHH se vieron limitados por el pequeño número de casos y, en ocasiones, por la escasez de detalles del evento.

Objetivos: Caracterizar un gran número de casos de HHE notificados al Sistema de Vacunación.

Sistema de notificación de eventos adversos (VAERS), para ayudar a los médicos a identificar HHE y para ayudar a los investigadores a investigar los factores de riesgo, la causa y la patogénesis de este síndrome.

Métodos: Se examinaron más de 40.000 informes VAERS recibidos entre 1996 y 1998 para detectar HHE mediante un algoritmo informático y se revisaron, y se administró un cuestionario de seguimiento telefónico a los testigos de HHE.

Resultados: Hubo 215 casos de HHE, todos no fatales. La edad media de inicio de HHE fue de 4,0 meses (rango: 1,1-107 meses). Más de la mitad de los informes (53%) se referían a mujeres. El peso medio al nacer fue de 3,36 kg (rango: 1,27-4,96 kg); 4,7% tuvo un peso al nacer <2500 g. El intervalo medio entre la vacunación y HHE fue de 210 minutos (rango: 1 minuto-2 días). Entre los niños con HHE que tenían <24 meses de edad, el episodio ocurrió dentro de los 5 minutos en solo el 8,5%, en comparación con el 66,7% de los niños con HHE >24 meses de edad. No hubo hallazgos relevantes con respecto a la historia médica familiar o la historia gestacional de las madres. Casi todos los niños (98,6%) regresaron a su estado previo a la vacunación según el cuestionario telefónico; el tiempo medio para regresar fue de 6 horas (rango: 1 minuto-4 meses). Los 3 niños que reportaron no haber regresado a su estado previo a la vacunación presentaron informes VAERS después de que desarrollaran afecciones (autismo, epilepsia parcial compleja y retrasos del desarrollo con espasmos infantiles) cuya relación causal con la inmunización no se conoce. La gran mayoría de los niños (93%) con EHH recibieron una vacuna contra la tos ferina, ya sea difteria-tétanos-tos ferina acelular (DTaP, 28%), DTwP (11%) o difteria-tétanos-tos ferina-Haemophilus influenzae tipo b (DTwP-HIB, 61%). Durante el episodio de EHH, el 90,1% de los niños presentó palidez y el 49% cianosis. Debido al episodio de EHH, al 6,8% de los niños se les habían suspendido todas las vacunas hasta la fecha de la entrevista. Del resto, al 66,5% de los niños se les suspendió una o más vacunas o componentes de la vacuna posteriormente, y al 26,7% no se les suspendió ninguna vacunación posterior. Solo se reportó un

episodio repetido de EHH en un niño, ocurrido después de la vacunación contra la hepatitis B. Entre 1996 y 1998, el número de reportes de EHH disminuyó de 99 a 38, cuando la vacuna predominante contra la tos ferina administrada a lactantes cambió de vacuna de célula completa a vacuna acelular.

Conclusión: Este estudio representa la mayor serie de casos publicados de niños con EHH y respalda la naturaleza generalmente benigna, autolimitada y no recurrente de este síndrome. Si bien la EHH se ha notificado con menos frecuencia al VAERS tras el aumento del uso de la vacuna DTaP, la EHH sí se presenta tras la administración de esta vacuna y otras vacunas que no contienen tos ferina. Si bien la mayoría de los padres y pediatras no incluyeron el componente de tos ferina en las vacunaciones posteriores, muchos no lo hicieron, y no se notificaron eventos adversos en los niños después de las inmunizaciones posteriores. También se propone restringir la definición de EHH a un rango de edad más estrecho (p. ej., <2 años) porque la mayoría de los niños mayores probablemente experimentaron síncope vasovagal en lugar de EHH dentro de los 5 minutos posteriores a la inmunización.

196. Eventos adversos neurológicos asociados con la vacunación

Curr Opin Neurol. Junio de 2002;15(3):333-8. doi: 10.1097/00019052-20020600000018.

Sucdeep Piyasirisilp 1, Thiravat Hemachudha

1 División de Neurología, Departamento de Medicina, Universidad de Chiang Mai, Chiang Mai 50200, Tailandia.

Abstracto

La tolerancia pública a las reacciones adversas es mínima. Se han establecido varios sistemas de notificación para monitorear los eventos adversos posteriores a la inmunización. La presente revisión resume los datos sobre las complicaciones neurológicas posteriores a la vacunación y proporciona evidencia que indica si se asociaron directamente con las vacunas. Estas complicaciones incluyen autismo (vacuna contra el sarampión), esclerosis múltiple (vacuna contra la hepatitis B), meningoencefalitis (vacuna contra la encefalitis japonesa), síndrome de Guillain-Barré y arteritis de células gigantes (vacuna contra la influenza), así como reacciones posteriores a la exposición a la vacuna antirrábica animal. También se describen **las convulsiones y los episodios de hipotonía/hiporreactividad posteriores a la vacunación contra la tos ferina** y los posibles riesgos asociados con la vacunación contra la varicela, así como la poliomiелitis parálitica asociada a la vacuna tras la vacunación oral contra el poliovirus. Además, se discuten las afirmaciones de que las complicaciones

son causadas por adyuvantes, conservantes y contaminantes [es decir, miofascitis macrofágica (aluminio), neurotoxicidad (timerosal) y la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (materiales derivados de bovinos)].

197. Consideraciones inmunológicas y autoinmunes de los trastornos del espectro autista .

J Autoimmune. 15 de julio de 2013. pii: S0896-8411(13)00073-5. doi:

10.1016/j.jaut.2013.05.005.

Gesundheit B, Rosenzweig JP, Naor D, Lerer B, Zachor DA, Procházka V,

Melamed M, Kristt DA, Steinberg A, Shulman C, Hwang P, Koren G, Walfisch A,

Passweg JR, Snowden JA, Tamouza R, Leboyer M, Farge-Bancel D, Ashwood P.

Jerusalén, Israel.

Abstracto

Los Trastornos del Espectro Autista (TEA) son un grupo heterogéneo de trastornos del neurodesarrollo que se presentan en la primera infancia con una prevalencia que oscila entre el 0,7 % y el 2,64 %. La interacción social y las habilidades de comunicación se ven afectadas, y los niños suelen presentar comportamientos repetitivos inusuales. La afección persiste de por vida, con importantes implicaciones para el individuo, la familia y todo el sistema de salud. Si bien la etiología del TEA sigue siendo desconocida, diversas pistas sugieren una posible asociación con la alteración de la respuesta inmunitaria y el TEA. Varios grupos han descrito inflamación en el cerebro y el SNC, con una notable activación de la microglía y un aumento de la producción de citocinas en muestras cerebrales post mortem de individuos jóvenes y mayores con TEA. Además, varios laboratorios han aislado anticuerpos reactivos distintivos en el cerebro y el SNC de individuos con TEA. Estudios epidemiológicos de gran tamaño basados en la población han establecido una correlación entre el TEA y antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes, asociaciones con haplotipos del complejo MHC y niveles anormales de diversas citocinas inflamatorias y marcadores inmunológicos en sangre. Además, existe evidencia de que los anticuerpos presentes únicamente en algunas madres de niños con TEA se unen a las proteínas cerebrales fetales y podrían ser un marcador o factor de riesgo para el TEA. Estudios que involucran la inyección de estos anticuerpos séricos maternos específicos para el TEA en ratones preñados durante la gestación, o la exposición gestacional de monos Rhesus a la subclase IgG de estos anticuerpos, han provocado consistentemente cambios conductuales en las crías relevantes para el TEA. Resumiremos los diversos tipos de estudios que asocian el TEA con el sistema inmunitario, evaluaremos críticamente su calidad e intentaremos

integrarlos de manera que se aclaren las áreas de fenómenos inmunitarios y autoinmunes en la investigación del TEA que serán indicadores importantes para futuras investigaciones.

198. Hacia un subtipo inmunomediado del trastorno del espectro autista

Brain Res. 18 de agosto de 2015;1617:72-92. doi: 10.1016/j.brainres.2014.09.048.
Publicación electrónica, 13 de noviembre de 2014.

Christopher J McDougle 1, Samantha M Landino 2, Arshya Vahabzadeh 3,

Julia O'Rourke 4, Nicole R Zurcher 5, Beate C Finger 6, Michelle L Palumbo

4, Jessica Helt 7, Jennifer E Mullett 7, Jacob M Hooker 5, William A Carlezon Jr 6

1. Centro Lurie para el Autismo, Lexington, MA, Estados Unidos; Hospital General de Massachusetts, Boston, MA, Estados Unidos; Facultad de Medicina de Harvard, Boston, MA, Estados Unidos. Dirección electrónica: cmcdougle@partners.org.

1. Laboratorio de Genética del Comportamiento, Belmont, MA, Estados Unidos; Hospital McLean, Belmont, MA, Estados Unidos.

1. Hospital General de Massachusetts, Boston, MA, Estados Unidos; Hospital McLean, Belmont, MA, Estados Unidos; Facultad de Medicina de Harvard, Boston, MA, Estados Unidos.

1. Lurie Center for Autism, Lexington, MA, Estados Unidos; Massachusetts General Hospital, Boston, MA, Estados Unidos; Harvard Medical School, Boston, MA, Estados Unidos.

1. Centro de Imágenes Biomédicas Athinoula A. Martinos, Charlestown, MA, Estados Unidos; Hospital General de Massachusetts, Boston, MA, Estados Unidos; Facultad de Medicina de Harvard, Boston, MA, Estados Unidos.

1. Laboratorio de Genética del Comportamiento, Belmont, MA, Estados Unidos; Hospital McLean, Belmont, MA, Estados Unidos; Facultad de Medicina de Harvard, Boston, MA, Estados Unidos.

1. Centro Lurie para el Autismo, Lexington, MA, Estados Unidos; Hospital General de Massachusetts, Boston, MA, Estados Unidos.

PMID: 25445995 DOI: 10.1016/j.brainres.2014.09.048

Abstracto

Desde hace tiempo se ha hipotetizado sobre el papel de la implicación inmunológica en el trastorno del espectro autista (TEA). Esta revisión incluye cuatro secciones que describen (1) la evidencia de una relación entre los trastornos autoinmunes familiares y el TEA; (2) los resultados de estudios post mortem y de neuroimagen que investigaron

aspectos de la neuroinflamación en el TEA; (3) los hallazgos del trabajo con modelos animales en el TEA que implican procesos inflamatorios; y (4) los resultados de los ensayos con fármacos antiinflamatorios/inmunomoduladores en el TEA que han aparecido en la literatura. Después de cada sección, se proporcionan ideas para futuras investigaciones, sugiriendo caminos a seguir en el esfuerzo continuo por definir el papel de los factores inmunitarios y la inflamación en la fisiopatología de un subtipo de TEA. Este artículo forma parte de un número especial titulado SI: Neuroinmunología en la salud y la enfermedad.

199. Afecciones inmunomediadas en los trastornos del espectro autista

Brain Behav Immun. Mayo de 2015;46:232-6. doi: 10.1016/j.bbi.2015.02.001.
Publicación electrónica, 11 de febrero de 2015.

Ousseny Zerbo 1, Albin Leong 2, Lisa Barcellos 3, Pilar Bernal 4, Bruce

Bombero 5, Lisa y Skin 5

Afiliaciones

PMID: 25681541 PMCID: PMC4414798 DOI: 10.1016/j.bbi.2015.02.001

Abstracto

Realizamos un estudio de casos y controles entre miembros de Kaiser Permanente Northern California (KPNC) nacidos entre 1980 y 2003 para determinar la prevalencia de afecciones inmunomediadas en personas con autismo, investigar si estas afecciones ocurren con más frecuencia de lo esperado y explorar el momento de aparición en relación con el diagnóstico de autismo. Los casos fueron niños y adultos jóvenes con al menos dos diagnósticos de autismo registrados en registros ambulatorios (n = 5565). Los controles fueron niños sin autismo muestreados aleatoriamente en una proporción de 5 a 1, emparejados con los casos en año de nacimiento, sexo y tiempo de membresía de KPNC (n = 27,825). Los principales resultados (asma, alergias y enfermedades autoinmunes) se identificaron a partir de las bases de datos de pacientes hospitalizados y ambulatorios de KPNC. Se utilizaron pruebas de chi-cuadrado para evaluar las diferencias entre casos y controles. Las alergias y enfermedades autoinmunes se diagnosticaron significativamente más a menudo entre los niños con autismo que entre los controles (alergia: 20,6% frente a 17,7%, odds ratio bruto (OR) = 1,22, intervalo de confianza del 95% (IC) 1,13-1,31; enfermedad autoinmune: 1% frente a 0,76%, OR = 1,36, IC del 95% 1,01-1,83), y el asma se diagnosticó significativamente con menor frecuencia (13,7% frente a 15,9%; OR = 0,83, IC del 95% 0,76-0,90). La psoriasis se produjo con más del doble de frecuencia en los casos que en los controles (0,34% frente a 0,15%; OR =

2,35, IC del 95% 1,36-4,08). Nuestros resultados respaldan observaciones previas de que los niños con autismo tienen una prevalencia elevada de comorbilidades inmunológicas específicas.

200. Ejemplos de sesgo en la notificación de resultados en estudios de vacunas: cómo la perpetuación del consenso médico puede obstaculizar el progreso en la salud pública

Cureus. 21 de septiembre de 2022;14(9):e29399. doi: 10.7759/cureus.29399.
eCollection 2022 Sep.

Gary S. Goldman

Investigador, Científico informático independiente, Bogue Chitto, EE.UU.

Abstracto

Introducción: El sesgo en la notificación de resultados en los estudios de vacunas es un problema generalizado entre todos los investigadores, quienes tienden a informar resultados y conclusiones selectivos que respaldan sus creencias y valores o los de las agencias patrocinadoras. Especialmente durante la pandemia de COVID-19, este sesgo se hizo evidente debido a la proliferación sin precedentes de estudios de vacunas contradictorios. Muchos investigadores recomiendan e informan enfáticamente sobre la seguridad y eficacia de la vacuna contra la COVID-19. Quienes apoyan la vacuna contra la COVID-19 y las vacunas en general, a menudo desestiman a otros investigadores que presentan puntos de vista diferentes de la ortodoxia médica y se oponen al consenso médico.

Métodos: El objetivo de este análisis es evaluar críticamente siete estudios sobre vacunas mediante enfoques cualitativos y/o cuantitativos para identificar sesgos en la notificación de resultados y evaluar su posible impacto en las conclusiones establecidas, que se ajustan al consenso médico. Cuatro estudios afirman no haber encontrado asociación entre el autismo y (a) los niveles sanguíneos de mercurio, (b) la vacuna triple vírica (SPR), y (c) las vacunas con timerosal. Otros tres estudios afirman que no existe asociación entre la tasa de mortalidad infantil y el número de dosis de la vacuna, la vacunación universal contra la varicela y el herpes zóster, y las vacunas contra la gripe pandémica y las pérdidas fetales.

Resultados: La presencia de sesgo en el informe de resultados y el reanálisis independiente demostraron un impacto tanto en la dirección como en la magnitud del efecto observado, lo que plantea dudas sobre la solidez del diseño y las conclusiones del estudio original y cuestiona el consenso médico actual. El consenso médico ha exonerado a las vacunas de tener alguna relación causal con los trastornos del espectro

autista (TEA), pero no se ha propuesto ninguna otra causa razonable. El consenso médico atribuye aumentos significativos de TEA a una mejor determinación de casos y un diagnóstico clínico ampliado. Según datos de 2018, se estima que 1 de cada 44 niños de ocho años ha sido identificado con TEA. De 1990 a 2019, se estima que ha habido dos millones de nuevos casos de TEA en los EE. UU., con costos sociales de por vida que superan los \$7 billones (en dólares de 2019). ¿Puede la perpetuación del consenso médico obstaculizar el avance de la salud pública? ¿O ya lo ha hecho?

Conclusiones: Los conflictos de intereses (p. ej., financieros) que abundan entre las agencias reguladoras de la salud y la industria farmacéutica impactan lo que en última instancia se considera consenso médico. El sesgo en la notificación de resultados, inherente en cierta medida a todos los investigadores, oscurece la verdad médica y científica. El avance de la salud pública requiere que los investigadores tengan integridad, apertura y disposición para colaborar y resolver hallazgos contradictorios. De hecho, generalmente es mediante la investigación científica meticulosa y rigurosa de hallazgos contradictorios que la ciencia médica ha avanzado y contribuido a mejoras en la salud pública, ya que el consenso médico y la ortodoxia pueden ser incorrectos.

201. Identificación de un perfil único de expresión genética en niños con Trastorno del espectro autista regresivo (TEA) e ileocolitis

PLoS ONE 8(3): e58058. doi:10.1371/journal.pone.0058058

Walker SJ, Fortunato J, González LG, Kringsman A

Abstracto

Los síntomas gastrointestinales son comunes en niños con trastorno del espectro autista (TEA) y suelen estar asociados a infiltrados inflamatorios mucosos del intestino delgado y grueso. Si bien se han descrito previamente propiedades histológicas e inmunohistoquímicas distintivas de este infiltrado inflamatorio en este grupo de TEA, no se ha descrito la caracterización molecular de estas lesiones. En este estudio, utilizamos el perfil transcriptómico de tejido de biopsia de mucosa gastrointestinal de niños con TEA y tres grupos control sin TEA (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa e histológicamente normales) para determinar si existe un perfil de expresión génica exclusivo del grupo de TEA. La comparación de las transcripciones con expresión diferencial entre los grupos demostró que el tejido no patológico (normal) se separó casi por completo del tejido inflamado en todos los casos. Los perfiles de expresión génica en tejido de biopsia intestinal de pacientes con enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y TEA, si bien presentan una superposición significativa entre sí, también mostraron características distintivas para cada grupo. **En conjunto, estos resultados**

demuestran que los niños con TEA presentan un perfil molecular de la mucosa gastrointestinal que se solapa significativamente con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) conocida, pero presenta características distintivas que respaldan la presencia de una variante de EII asociada a TEA o, alternativamente, una fase prodrómica de la enfermedad inflamatoria intestinal típica. Si bien informamos de la confirmación por qPCR de transcripciones representativas con expresión diferencial, determinadas inicialmente mediante microarray, estos hallazgos pueden considerarse preliminares, ya que requieren confirmación adicional en una cohorte de validación.

202. Las bacterias intestinales maternas impulsan la inflamación intestinal en los hijos con trastornos del neurodesarrollo al alterar el paisaje de la cromatina de las células T CD4+.

Inmunidad. 11 de enero de 2022; 55 (1): 145-158.e7. doi: 10.1016/j.immuni.2021.11.005. Publicación electrónica del 7 de diciembre de 2021.

Eunha Kim 1, Donggi Paik 1, Ricardo N Ramirez 1, Delaney G Biggs 1, Youngjun Park 1, Ho-Keun Kwon 1, Gloria B Choi 2, Jun R Huh 3

1. Departamento de Inmunología, Instituto Blavatnik, Facultad de Medicina de Harvard, Boston, MA 02115, EE. UU.
2. Instituto Picower para el Aprendizaje y la Memoria, Departamento de Ciencias Cerebrales y Cognitivas, Instituto Tecnológico de Massachusetts, Cambridge, MA 02139, EE. UU. Dirección electrónica: gbchoi@mit.edu.
3. Departamento de Inmunología, Instituto Blavatnik, Facultad de Medicina de Harvard,

Boston, MA 02115, EE. UU.; Centro Evergrande de Enfermedades Inmunológicas, Facultad de Medicina de Harvard y Hospital Brigham and Women's, Boston, MA 02115, EE. UU. Dirección electrónica: jun_huh@hms.harvard.edu.

PMID: 34879222 PMCID: PMC8755621 DOI: 10.1016/j.immuni.2021.11.005

Abstracto

Los niños con trastornos del espectro autista suelen presentar respuestas inmunitarias desreguladas y síntomas gastrointestinales relacionados. Sin embargo, no se han dilucidado los mecanismos subyacentes que conducen al desarrollo de ambos fenotipos. En este estudio, demostramos que las crías de ratones que presentan fenotipos similares al autismo debido a la exposición prenatal a la inflamación materna fueron más susceptibles a desarrollar inflamación intestinal tras complicaciones posteriores en la vida. A diferencia de su papel prenatal en los fenotipos del neurodesarrollo, la interleucina-17A (IL-17A) generó fenotipos inmunopreparados en las

crías mediante cambios en la microbiota intestinal materna que condujeron a alteraciones postnatales en la cromatina de las células T CD4+ vírgenes. La transferencia de muestras de heces de ratones preñados con respuestas mejoradas a la IL-17A a madres libres de gérmenes produjo fenotipos inmunopreparados en las crías.

Nuestro estudio proporciona información mecanicista sobre por qué los niños expuestos a una mayor inflamación en el útero podrían tener un mayor riesgo de desarrollar enfermedades inflamatorias, además de trastornos del neurodesarrollo.

203. Alteración temprana del microbioma que conduce a una disminución de los antioxidantes.

Capacidad y cambios epigenéticos: implicaciones para el aumento del autismo

Front. Cell. Neurosci., 15 de agosto de 2018 | <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00256>

Rebecca S. Eshraghi, Richard C. Deth, Rahul Mittal, Mayank Aranke, Sae-In S. Kay, Baharak Moshiree y Adrien A. Eshraghi

Actualmente, 1 de cada 59 niños en Estados Unidos recibe un diagnóstico de autismo. Si bien las investigaciones iniciales para encontrar las posibles causas del autismo se centraron principalmente en el genoma, estudios más recientes indican un papel significativo de la regulación epigenética de la expresión génica y del microbioma. En este artículo de revisión, **examinamos las conexiones entre la alteración temprana del microbioma en desarrollo y la función del tracto gastrointestinal, con especial atención a la susceptibilidad al autismo. En este manuscrito se revisan los mecanismos biológicos que acompañan a las personas con autismo, incluyendo la disregulación del sistema inmunitario, la inflamación, el estrés oxidativo, las anomalías metabólicas y de metilación, así como el malestar gastrointestinal.** Proponemos que estos mecanismos biológicos asociados al autismo podrían estar causados o mantenidos por la disbiosis, una alteración en la composición de las comunidades comensales residentes en comparación con la comunidad presente en individuos sanos, y sus consecuencias redox y epigenéticas. Estos cambios pueden deberse, en parte, al uso temprano y excesivo de antibióticos a lo largo de las generaciones. Se requieren estudios adicionales para esclarecer la contribución del estrés oxidativo y el microbioma intestinal a la fisiopatología del autismo. Una mejor comprensión del microbioma y del tracto gastrointestinal en relación con el autismo brindará nuevas oportunidades prometedoras para desarrollar nuevas modalidades de tratamiento.

204. Análisis metilómico de gemelos monocigóticos discordantes para el trastorno del espectro autista y rasgos conductuales relacionados.

Mol Psychiatry. Abril 2014;19(4):495-503. doi: 10.1038/mp.2013.41. Publicación electrónica 23 de abril de 2013.

Wong CC1, Meaburn EL2, Ronald A2, Price TS3, Jeffries AR1, Schalkwyk LC1, Plomin R1, Mill J4.

1. King's College London, MRC Social, Genetic and Developmental Psychiatry Centre, Instituto de Psiquiatría, De Crespigny Park, Londres, Reino Unido.
2. 1] King's College London, MRC Social, Genetic and Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, De Crespigny Park, Londres, Reino Unido [2] Departamento de Ciencias Psicológicas, Birkbeck, Universidad de Londres, Londres, Reino Unido.
3. 1] King's College London, MRC Psiquiatría social, genética y del desarrollo

Centro, Instituto de Psiquiatría, De Crespigny Park, Londres, Reino Unido [2] Instituto de Medicina Traslacional y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad de Pensilvania, PA, EE. UU.

1] King's College London, MRC Social, Genetic and Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, De Crespigny Park, Londres, Reino Unido. [2] Facultad de Medicina de la Universidad de Exeter, Universidad de Exeter, Campus St Luke's, Exeter, Reino Unido.

Abstracto

El trastorno del espectro autista (TEA) define un grupo de trastornos comunes y complejos del neurodesarrollo. Si bien la etiología del TEA tiene un fuerte componente genético, existe una considerable discordancia en gemelos monocigóticos (MZ), lo que indica la participación de factores no genéticos. Dado que los gemelos MZ comparten una secuencia de ADN idéntica, las parejas de gemelos MZ discordantes con la enfermedad constituyen un modelo ideal para examinar la contribución de factores epigenéticos ambientales en la enfermedad. Realizamos un análisis genómico de la metilación del ADN en una muestra de 50 parejas de gemelos MZ (100 individuos) extraídas de una cohorte poblacional representativa que incluía gemelos discordantes y concordantes para el TEA, rasgos asociados al TEA y sin fenotipo autista. Los análisis intragemelar e intergrupales identificaron numerosas regiones metiladas diferencialmente asociadas con el TEA. **Además, informamos de correlaciones significativas entre la metilación del ADN y las puntuaciones cuantitativas de los rasgos autistas en nuestra cohorte de muestra. Este estudio representa el primer análisis epigenómico sistemático de gemelos MZ discordantes para TEA e implica un papel para la metilación alterada del ADN en el autismo.**

"Extracto"

Estos hallazgos coinciden con la creciente cantidad de datos que sugieren que los efectos mediados por el medio ambiente sobre el epigenoma pueden ser relativamente comunes e importantes para la enfermedad.»

205. Correlaciones entre la expresión genética y los niveles de mercurio en sangre de niños con y sin autismo.

Neurotox Res. Enero de 2011;19(1):31-48. doi: 10.1007/s12640-009-9137-7. Publicación electrónica, 24 de noviembre de 2009.

Stamova B1, Green PG, Tian Y, Hertz-Picciotto I, Pessah IN, Hansen R, Yang X, Teng J, Gregg JP, Ashwood P, Van de Water J, Sharp FR.

Departamento de Neurología, Universidad de California en el Centro Médico Davis, Sacramento, California 95817, Estados Unidos. boryana.stamova@ucdmc.ucdavis.edu

Abstracto

La expresión génica en sangre se correlacionó con los niveles de mercurio en sangre de niños de 2 a 5 años con autismo (AU) en comparación con niños de control con desarrollo típico (TD) de la misma edad. Esto se hizo para abordar la posibilidad de que los dos grupos pudieran metabolizar tóxicos, como el mercurio, de manera diferente. El ARN se aisló de la sangre y la expresión génica se evaluó en microarreglos de expresión de genoma completo Affymetrix Human U133. Los niveles de mercurio se midieron utilizando un espectrómetro de masas de plasma acoplado inductivamente. Se realizó un análisis de covarianza (ANCOVA) y se calcularon correlaciones parciales entre la expresión génica y los niveles de mercurio, después de corregir los efectos de la edad y el lote. Para reducir los falsos positivos, solo se analizaron los genes compartidos por los modelos ANCOVA. De los 26 genes que se correlacionaron con los niveles de mercurio en los niños AU y TD, 11 fueron significativamente diferentes entre los grupos ($P(\text{Diagnóstico} * \text{Mercurio}) \leq 0,05$). La expresión de un gran número de genes ($n = 316$) se correlacionó con los niveles de mercurio en los niños TD, pero no en los niños AU ($P \leq 0,05$); las funciones biológicas más representadas fueron la muerte celular y la morfología celular. La expresión de 189 genes se correlacionó con los niveles de mercurio en los niños AU, pero no en los niños TD ($P \leq 0,05$); las funciones biológicas más representadas fueron la morfología celular, el metabolismo de aminoácidos y la presentación de antígenos. Estos datos y los de nuestro estudio complementario sobre la correlación de la expresión génica y los niveles de plomo muestran que los niños AU y TD muestran diferentes correlaciones entre los niveles de transcripción y los bajos niveles de mercurio y plomo. Estos hallazgos podrían sugerir diferentes programas de transcripción genética asociados con el mercurio en los niños AU en comparación con los niños TD.

206. Respuesta inmune anormal al antígeno del tejido cerebral en el síndrome del autismo .

Am J Psychiatry. Noviembre de 1982;139(11):1462-5.

Weizman A, Weizman R, Szekely GA, Wijssenbeek H, Livni E.

Abstracto

Se estudió la respuesta inmunitaria celular a la proteína básica de mielina humana mediante la prueba del factor de inhibición de la migración de macrófagos en 17 pacientes autistas y un grupo control de 11 pacientes con otras enfermedades mentales incluidas en el diagnóstico diferencial del síndrome autista. De los 17 pacientes autistas, 13 mostraron inhibición de la migración de macrófagos, mientras que ninguno de los pacientes no autistas mostró dicha respuesta. **Los resultados indican la existencia de una respuesta inmunitaria celular al tejido cerebral en el síndrome autista .**

207. Detección y secuenciación del virus del sarampión en células mononucleares periféricas de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y autismo.

Dig Dis Sci. 2000 abril;45(4):723-9.

Kawashima H, Mori T, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A, Wakefield A.

Departamento de Pediatría, Universidad Médica de Tokio, Japón.

Abstracto

Se ha informado que el virus del sarampión puede estar presente en el intestino de pacientes con enfermedad de Crohn. Además, se ha informado de un nuevo síndrome en niños con autismo que mostraron regresión del desarrollo y síntomas gastrointestinales (enterocolitis autista), en algunos casos poco después de la vacuna MMR. No se sabe si el virus, si se confirma que está presente en estos pacientes, deriva de cepas silvestres o cepas vacunales. Para caracterizar las cepas que pueden estar presentes, hemos llevado a cabo la detección de ARN genómico del sarampión en células mononucleares periféricas (PBMC) en ocho pacientes con enfermedad de Crohn, tres pacientes con colitis ulcerosa y nueve niños con enterocolitis autista. Como controles, examinamos niños sanos y pacientes con SSPE, LES, VIH-1 (un total de ocho casos). El ARN se purificó de PBMC mediante Ficoll-paque, seguido de transcripción inversa utilizando AMV; Los ADNc se sometieron a PCR anidada para la detección de regiones específicas de las regiones de los genes de hemaglutinina (H) y fusión (F). Las muestras positivas se secuenciaron directamente, en los nucleótidos 8393-8676 (región H) o 5325-5465 (de la región F no codificante a la región F codificante). Uno de ocho pacientes con enfermedad de Crohn, uno de tres pacientes con colitis ulcerosa y tres de

nueve niños con autismo fueron positivos. Los controles fueron todos negativos. Las secuencias obtenidas de los pacientes con enfermedad de Crohn compartían las características con el virus de cepa salvaje. **Las secuencias obtenidas de los pacientes con colitis ulcerosa y niños con autismo fueron consistentes con ser cepas vacunales.** Los resultados fueron concordantes con el historial de exposición de los pacientes. Se confirmó la persistencia del virus del sarampión en PBMC en algunos pacientes con inflamación intestinal crónica.

208. Mecanismos de toxicidad del adyuvante de aluminio y autoinmunidad en poblaciones pediátricas

Lupus. Febrero de 2012; 21 (2): 223-30. doi: 10.1177/0961203311430221.

L. Tomljenovic, CA Shaw

Grupo de Investigación de Dinámica Neural, Departamento de Oftalmología y Ciencias Visuales, Universidad de Columbia Británica, Vancouver, BC, Canadá

Departamentos de Oftalmología, Ciencias Visuales y Medicina Experimental y Programa de Posgrado en Neurociencia, Universidad de Columbia Británica, Vancouver, BC, Canadá

Lucija Tomljenovic, investigadora postdoctoral del Grupo de Investigación en Dinámica Neural,

Departamento de Oftalmología y Ciencias Visuales, Universidad de Columbia Británica

Abstracto

Español Los desafíos inmunitarios durante el desarrollo temprano, incluidos los inducidos por vacunas, pueden conducir a alteraciones perjudiciales permanentes del cerebro y la función inmunitaria. La evidencia experimental también muestra que la administración simultánea de tan solo dos o tres adyuvantes inmunitarios puede superar la resistencia genética a la autoinmunidad. En algunos países desarrollados, para cuando los niños tienen entre 4 y 6 años, habrán recibido un total de 126 compuestos antigénicos junto con altas cantidades de adyuvantes de aluminio (Al) a través de vacunaciones de rutina. Según la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, las evaluaciones de seguridad de las vacunas a menudo no han incluido estudios de toxicidad apropiados porque las vacunas no se han considerado inherentemente tóxicas. En conjunto, estas observaciones plantean preocupaciones plausibles sobre la seguridad general de los programas actuales de vacunación infantil. Al evaluar la toxicidad de los adyuvantes en niños, se deben considerar varios puntos clave: (i) los bebés y los niños no deben considerarse "adultos pequeños" con respecto al riesgo toxicológico, ya que su fisiología única los hace

mucho más vulnerables a las agresiones tóxicas; (ii) en humanos adultos, los adyuvantes de vacunas de Al se han relacionado con una variedad de enfermedades autoinmunes e inflamatorias graves (es decir, "ASIA"), pero los niños están expuestos regularmente a cantidades mucho mayores de Al de las vacunas que los adultos; (iii) a menudo se asume que las respuestas inmunitarias periféricas no afectan la función cerebral. Sin embargo, **ahora está claramente establecido que existe una comunicación cruzada neuroinmune bidireccional que desempeña papeles cruciales en la inmunorregulación, así como en la función cerebral. A su vez, se han demostrado perturbaciones del eje neuroinmune en muchas enfermedades autoinmunes abarcadas en "ASIA" y se cree que son impulsadas por una respuesta inmunitaria hiperactiva; y (iv) los mismos componentes del eje neuroinmune que desempeñan papeles clave en el desarrollo cerebral y la función inmunitaria son en gran medida el objetivo de los adyuvantes de Al.** En resumen, la evidencia de la investigación muestra que las crecientes preocupaciones sobre las prácticas de vacunación actuales pueden estar justificadas. Debido a que los niños pueden ser los que corren mayor riesgo de complicaciones inducidas por la vacuna, se necesita urgentemente una evaluación rigurosa de los impactos adversos para la salud relacionados con la vacuna en la población pediátrica.

209. Patogénesis del autismo: Uniendo todas las piezas, desde el final hasta el principio .

J. Pharm. Sci. & Res. Vol. 10(11), 2018, 2787-2789

1 Vinu Arumugham, 2 Maxim V. Trushin

1. – Investigador independiente, San José, EE. UU.

1. – Universidad Federal de Kazán, Kazán, Rusia

Se ha observado un aumento del líquido cefalorraquídeo extraaxial (LCR-AE) en estudios de imagenología de cerebros de bebés que desarrollan autismo. La deficiencia de folato puede causar defectos en el desarrollo neuronal que pueden afectar la producción y el drenaje del LCR. Los anticuerpos contra el receptor de folato alfa (FRAA) se observan en el 75 % de los pacientes con autismo. También se han observado FRAA maternos en casos de defectos del tubo neural.

La deficiencia de folato puede causar acumulación de aluminio en el cerebro. Se ha demostrado que los cerebros de personas con autismo acumulan aluminio. Por lo tanto, la FRAA en el niño o la madre puede explicar todas las observaciones.

Además, los pacientes con autismo presentan un mayor riesgo genético de cáncer, pero presentan tasas de cáncer más bajas. Muchas células cancerosas expresan el receptor de folato alfa para transportar el folato necesario para un crecimiento rápido. Una vez más, la FRAA en el autismo puede explicar las menores tasas de incidencia de cáncer, ya que la FRAA bloquea la expresión de FRA en las células cancerosas, lo que afecta el transporte de folato.

La mayoría de los FRAA pertenecen a la subclase IgG4 y se unen con mayor afinidad al receptor de folato bovino que al receptor de folato humano. Los FR humanos y bovinos presentan una homología de secuencia proteica del 90 %.

Gracias a las alergias y las infecciones parasitarias, sabemos que la IgG4 constituye la segunda etapa de la respuesta inmunitaria. La primera etapa es la IgE contra la FRA. El Instituto de Medicina de EE. UU. concluyó que los antígenos presentes en las vacunas causan sensibilización mediada por IgE. Muchas vacunas contienen proteínas de la leche de vaca, una de las cuales es la proteína receptora de folato bovino. La caseína bovina y los casaminoácidos, utilizados como medios de cultivo para la fabricación de vacunas, se derivan de la leche de vaca.

La solución para la IgE inducida por la vacuna contra FRA es eliminar inmediatamente todas las proteínas no objetivo de todas las vacunas mediante procesos como la cromatografía de afinidad.

201 Etiología de los trastornos del espectro autista: ¿genes, ambiente o ambos?

OA Autismo 2014 10 de junio;2(2):11

Shaw C, Sheth S, Li D, Tomljenovic L

Universidad de Columbia Británica, Vancouver, Columbia Británica, Canadá

Introducción

Hasta ahora, la mayor parte de la investigación sobre trastornos neurodegenerativos y del neurodesarrollo se ha centrado en encontrar las presuntas causas genéticas subyacentes, mientras que se ha puesto mucho menos énfasis en los posibles factores ambientales. Si bien algunas formas de autismo son claramente genéticas, lo cierto es que los factores de heredabilidad no pueden explicar adecuadamente todos los casos reportados ni su drástico aumento en las últimas décadas. En particular, estudios en gemelos han demostrado que los factores ambientales comunes explican el 55% de su riesgo de desarrollar autismo, mientras que la susceptibilidad genética explica solo el 37% de los casos. Dado que el entorno prenatal y el entorno posnatal temprano son compartidos entre gemelos y que los síntomas evidentes de autismo surgen alrededor del final del primer año de vida, es probable que al menos algunos de los factores

ambientales que contribuyen al riesgo de autismo ejerzan su efecto perjudicial sobre el neurodesarrollo durante este período temprano de la vida. De hecho, ahora ha surgido evidencia que muestra que el autismo puede ser, en parte, el resultado de agresiones inmunitarias tempranas inducidas por xenobióticos ambientales. Uno de los xenobióticos más comunes con propiedades inmunoestimulantes y neurotóxicas, al que se exponen rutinariamente los bebés menores de dos años en todo el mundo, es el adyuvante vacunal de aluminio (Al). En esta revisión, analizamos los mecanismos por los cuales el Al puede inducir efectos neurológicos e inmunológicos adversos y cómo estos pueden proporcionar pistas importantes sobre su posible papel en el autismo. Debido a la estrecha relación entre el desarrollo del sistema inmunitario y el sistema nervioso central, es necesario considerar cuidadosamente la posibilidad de que la sobreestimulación inmunitaria en la primera infancia a través de las vacunas pueda influir en los trastornos neuroconductuales.

Conclusión

Actualmente, existe evidencia suficiente, tanto de estudios en humanos como en animales, que demuestra que la exposición acumulada a los adyuvantes de aluminio no es tan benigna como se suponía. Dado que las vacunas son la única intervención médica que intentamos brindar a todos los seres humanos del planeta y que, con mucho, la mayor población objetivo de la vacunación son los niños sanos, parece justificada una mejor comprensión de los riesgos de los adyuvantes de las vacunas.

211. Mecanismos modulados por tiol de la citotoxicidad del timerosal y la inhibición de la ADN topoisomerasa II alfa .

Chem Res Toxicol. Febrero de 2008;21(2):483-93.

Wu X, Liang H, O'Hara KA, Yalowich JC, Hasinoff BB.

Facultad de Farmacia, Universidad de Manitoba, 50 Sifton Road, Winnipeg, Manitoba, R3T 2N2, Canadá.

Abstracto

El timerosal es un compuesto orgánico de mercurio ampliamente utilizado como conservante en vacunas y otras formulaciones en solución. Su uso ha generado preocupación por su capacidad para causar anomalías neurológicas debido a la acumulación de mercurio durante un programa normal de vacunación infantil. Si bien la química y los efectos biológicos del metilmercurio han sido bien estudiados, los del timerosal no lo han sido. El timerosal reaccionó rápidamente con cisteína, GSH, albúmina sérica humana y ADN monocatenario para formar aductos de etilmercurio detectables mediante espectrometría de masas. Estos resultados indicaron que el

timerosal se metabolizaría rápidamente in vivo debido a sus reacciones con tioles proteicos y no proteicos. **El timerosal también inhibió potentemente la actividad de decatenación de la ADN topoisomerasa II alfa, probablemente a través de la reacción con grupos tioles de cisteína libres críticos.** El timerosal, sin embargo, no actuó como un veneno para la topoisomerasa II y la falta de resistencia cruzada con una línea celular K562 con un nivel disminuido de topoisomerasa II alfa (células K/VP.5) sugirió que la inhibición de la topoisomerasa II alfa no fue un mecanismo significativo para la inhibición del crecimiento celular. **El agotamiento del GSH intracelular con el tratamiento con butionina sulfoximina aumentó en gran medida los efectos inhibidores del crecimiento celular del timerosal en K562, lo que demostró que el glutatión intracelular tuvo un papel importante en la protección de las células contra el timerosal.** Sin embargo, el pretratamiento del timerosal con glutatión no cambió sus efectos inhibidores del crecimiento celular en K562, un resultado consistente con el rápido intercambio del aducto de etilmercurio entre varios reactantes celulares que contienen tiol. Las roturas de cadena simple y doble inducidas por timerosal en células K562 fueron consistentes con una rápida inducción de la apoptosis. En conclusión, estos estudios han dilucidado algunas de las actividades químicas y biológicas de la interacción del timerosal con la topoisomerasa II alfa y los tioles proteicos y no proteicos y con el ADN.

212. Las topoisomerasas facilitan la transcripción de genes largos vinculados al autismo.

Naturaleza (2013) doi:10.1038/nature12504

Recibido el 17 de enero de 2013 Aceptado el 24 de julio de 2013 Publicado en línea el 28 de agosto de 2013

Ian F. King, Chandri N. Yandava, Angela M. Mabb, Jack S. Hsiao, Hsien-Sung Huang, Brandon L. Pearson, J. Mauro Calabrese, Joshua Starmer, Joel S.

Parker, Terry Magnuson, Stormy J. Chamberlain, Benjamin D. Philpot y Mark J. Zylka

Abstracto

Las topoisomerasas se expresan en todo el cerebro en desarrollo y adulto, y están mutadas en algunos individuos con trastorno del espectro autista (TEA). Sin embargo, se desconoce cómo se conectan las topoisomerasas mecánicamente con el TEA. Aquí encontramos que el topotecán, un inhibidor de la topoisomerasa 1 (TOP1), reduce de forma dosis-dependiente la expresión de genes extremadamente largos en neuronas de ratones y humanos, incluyendo casi todos los genes que tienen más de 200 kilobases. La expresión de genes largos también se reduce después de la inhibición de Top1 o Top2b en neuronas, lo que destaca que ambas enzimas son necesarias para la

expresión completa de genes largos. Al mapear la densidad de la ARN polimerasa II en todo el genoma en neuronas, encontramos que este efecto dependiente de la longitud en la expresión génica se debía a una elongación de la transcripción alterada. Curiosamente, muchos genes candidatos a TEA de alta confianza son excepcionalmente largos y se redujeron en expresión después de la inhibición de TOP1. **Nuestros hallazgos sugieren que las sustancias químicas y las mutaciones genéticas que dañan las topoisomerasas podrían contribuir comúnmente al TEA y otros trastornos del desarrollo neurológico.**

213. Aluminio en el sistema nervioso central (SNC): toxicidad en humanos y animales, adyuvantes de vacunas y autoinmunidad .

Immunol Res. 2013 julio;56(2-3):304-16.

Shaw CA, Tomljenovic L.

Abstracto

Hemos examinado la neurotoxicidad del aluminio en humanos y animales en diversas condiciones, siguiendo diferentes vías de administración, y ofrecemos una visión general de las diversas enfermedades asociadas. La literatura demuestra claramente los impactos negativos del aluminio en el sistema nervioso a lo largo de la edad. En adultos, la exposición al aluminio puede provocar déficits neurológicos aparentemente relacionados con la edad, similares al Alzheimer, y se ha vinculado a esta enfermedad y a la variante de Guam, ELA-PDC. Se han observado resultados similares en modelos animales. Además, la inyección de adyuvantes de aluminio en un intento de modelar el síndrome de la Guerra del Golfo y los déficits neurológicos asociados conduce a un fenotipo de ELA en ratones machos jóvenes. En niños pequeños, existe una correlación altamente significativa entre el número de vacunas pediátricas con adyuvante de aluminio administradas y la tasa de trastornos del espectro autista. Muchas de las características de la neurotoxicidad inducida por aluminio pueden deberse, en parte, a reacciones autoinmunes, como parte del síndrome ASIA.

214. Análisis transcriptómicos de los efectos neurotóxicos en el cerebro de ratones después de la administración neonatal intermitente de timerosal.

Toxicol Sci. 4 de abril de 2014.

Li X1, Qu F, Xie W, Wang F, Liu H, Song S, Chen T, Zhang Y, Zhu S, Wang Y, Guo C, Tang TS.

Abstracto

El timerosal es un conservante antimicrobiano de vacunas que desde hace tiempo se sospecha que es un factor iatrogénico que posiblemente contribuye a trastornos del desarrollo neurológico, incluido el autismo. La asociación entre la exposición al timerosal en vacunas infantiles y el autismo sigue siendo un interrogante. Si bien el timerosal se ha eliminado de las vacunas infantiles obligatorias en Estados Unidos, las vacunas conservadas con timerosal aún se utilizan ampliamente fuera de este país, especialmente en países en desarrollo. Cabe destacar que, en algunos países, se administran vacunas con timerosal a los recién nacidos dentro de las primeras 12-24 horas después del nacimiento. Para examinar los posibles efectos neurotóxicos de la exposición neonatal temprana a un nivel más alto de timerosal, se inyectó por vía subcutánea a ratones FVB timerosal-mercurio en una dosis 20 veces superior a la utilizada para la inmunización infantil china habitual durante los primeros 4 meses de vida. Los ratones tratados con timerosal presentaron retraso en el desarrollo neuronal, deficiencia en la interacción social y propensión a la depresión. También se observaron cambios neuropatológicos aparentes en ratones adultos tratados neonatalmente con timerosal. La secuenciación de ARN de alto rendimiento de cerebros de ratones con comportamiento autista reveló la alternancia de diversas vías canónicas que involucran el desarrollo neuronal, la función sináptica neuronal y la desregulación del sistema endocrino. Curiosamente, el aumento de las hormonas secretoras de la hipófisis anterior se produjo exclusivamente en ratones machos tratados con timerosal, pero no en hembras, lo que demuestra por primera vez el sesgo de género en la toxicidad del timerosal-mercurio con respecto al sistema endocrino. Nuestros resultados indican que una dosis más alta de timerosal-mercurio neonatal (20 veces superior a la utilizada en humanos) puede inducir una desregulación sustancial y duradera del neurodesarrollo, la función sináptica y el sistema endocrino, lo que podría ser la causa del comportamiento similar al autismo en ratones.

215. Mayor prevalencia de autoinmunidad familiar en probandos con trastornos generalizados del desarrollo

Artículos electrónicos | 1 de noviembre de 2003, *Pediatrics* (2003) 112 (5): e420.
<https://doi.org/10.1542/peds.112.5.e420>

Thayne L. Sweeten, PhD; Suzanne L. Bowyer, MD; David J. Posey, MD; Gary M. Halberstadt, DO; Christopher J. McDougle, MD

Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Indiana

Abstracto

Objetivos. La mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes familiares es un hallazgo común entre probandos con diversos trastornos autoinmunes. El trastorno autista (autismo) es un trastorno altamente genético con anomalías inmunitarias e

inmunogenéticas conocidas. Investigaciones previas han encontrado una mayor frecuencia de trastornos autoinmunes en familias con probandos autistas.

Investigamos esta asociación más a fondo determinando la frecuencia de trastornos autoinmunes en familias con probandos con trastornos generalizados del desarrollo (TGD), incluido el autismo, en comparación con dos grupos de control.

Métodos. La muestra se constituyó con tres grupos de estudio bien definidos: 1) familias con un hijo con un TGD, 2) familias con un hijo con un trastorno autoinmune y 3) familias con un hijo control sano. Ciento una familias de cada grupo completaron un cuestionario para preguntar qué familiares de primer y segundo grado habían recibido un diagnóstico de trastornos autoinmunes específicos.

Resultados. La frecuencia de trastornos autoinmunes fue significativamente mayor en las familias de los probandos con PDD en comparación con las familias de los probandos con trastornos autoinmunes y de los controles sanos. La autoinmunidad fue mayor entre los padres de los probandos con PDD en comparación con los padres de los controles sanos. El hipotiroidismo/tiroiditis de Hashimoto y la fiebre reumática fueron significativamente más comunes en las familias con probandos con PDD que en las familias de los controles sanos.

Conclusiones. La autoinmunidad aumentó significativamente en familias con TGD en comparación con las de sujetos sanos y controles con autoinmunidad. Estos hallazgos preliminares justifican una mayor investigación sobre los mecanismos inmunitarios y autoinmunes en el autismo.

216. Teoría de la criticidad autoorganizada de la autoinmunidad .

PLoS One. 31 de diciembre de 2009;4(12):e8382. doi: 10.1371/journal.pone.0008382.

Tsumiyama K1, Miyazaki Y, Shiozawa S.

Departamento de Biofísica, Escuela de Posgrado de Ciencias de la Salud de la Universidad de Kobe, Kobe, Japón.

Abstracto

FONDO:

La causa de la autoinmunidad, que es desconocida, se investiga desde un ángulo diferente, es decir, el defecto en el "sistema" inmunológico, para explicar la causa de la autoinmunidad.

METODOLOGÍA/PRINCIPALES HALLAZGOS:

La inmunización repetida con antígenos causa autoinmunidad sistémica en ratones que, de otro modo, no serían propensos a enfermedades autoinmunes espontáneas. La sobreestimulación de las células T CD4(+) condujo al desarrollo de células T CD4(+) inductoras de autoanticuerpos (aiCD4(+) T), que habían experimentado una revisión del receptor de células T (TCR) y eran capaces de inducir autoanticuerpos. La célula T aiCD4(+) fue inducida por una revisión de novo del TCR, pero no por reacción cruzada, y posteriormente sobreestimuló a las células T CD8(+), lo que las llevó a convertirse en linfocitos T citotóxicos (CTL) específicos de antígeno. Estos CTL podrían madurar aún más mediante la presentación cruzada de antígenos, después de lo cual causaron una lesión tisular autoinmune similar al lupus eritematoso sistémico (LES).

CONCLUSIONES/SIGNIFICADO:

La autoinmunidad sistémica parece ser la consecuencia inevitable de sobreestimar el "sistema" inmunológico del huésped mediante la inmunización repetida con antígeno, hasta niveles que superan la criticidad autoorganizada del sistema.

217. ¿Puede el conocimiento de la fisiopatología médica del autismo conducir a estrategias de prevención del autismo en atención primaria?

Dra. Elizabeth Mumper, FAAP

Ciencia médica de NAJ. 2013;6(3):134-144. DOI: 10.7156/najms.2013.0603134

Abstracto

Investigaciones recientes sugieren que el momento de los factores ambientales en presencia de predisposiciones genéticas ha influido en el aumento de los trastornos del espectro autista en las últimas décadas. Una revisión de la literatura médica sugiere que el autismo puede verse afectado por tóxicos ambientales, la duración de la lactancia materna, la composición de la flora intestinal, el estado nutricional, el uso de acetaminofén, las prácticas de vacunación y el uso de antibióticos y/o la frecuencia de infecciones. La autora informa sobre su investigación clínica retrospectiva en una práctica pediátrica general (Advocates for Children), que muestra una tendencia modesta hacia una menor prevalencia de autismo que en su práctica pediátrica anterior o en los datos recientes de los CDC. De 294 pacientes de pediatría general seguidos desde 2005, no se detectaron nuevos casos de autismo (valor p 0,014). Dada la prevalencia del autismo para esa cohorte de 1 de cada 50 niños en Estados Unidos, es importante considerar la implementación de estrategias en la práctica de atención primaria que puedan modificar los factores ambientales o afectar el momento de los desencadenantes ambientales que contribuyen al autismo.

218. Autismo: una nueva forma de envenenamiento por mercurio

Hipótesis médicas (2001) 56(4), 462–471, 2001 Harcourt Publishers Ltd doi: 10.1054/mehy.2000.1281,

S. Bernard, A. Enayati, L. Redwood, H. Roger, T. Binstock

ARC Research, Cranford, Nueva Jersey, EE. UU.

Resumen El autismo es un síndrome caracterizado por deficiencias en las relaciones sociales y la comunicación, comportamientos repetitivos, movimientos anormales y disfunción sensorial. Estudios epidemiológicos recientes sugieren que el autismo puede afectar a 1 de cada 150 niños estadounidenses. La exposición al mercurio puede causar disfunciones inmunitarias, sensoriales, neurológicas, motoras y conductuales similares a los rasgos que definen o se asocian con el autismo, y las similitudes se extienden a la neuroanatomía, los neurotransmisores y la bioquímica. El timerosal, un conservante añadido a muchas vacunas, se ha convertido en una fuente importante de mercurio en niños que, dentro de sus primeros dos años, pueden haber recibido una cantidad de mercurio que excede las pautas de seguridad. Una revisión de la literatura médica y los datos del gobierno de los EE. UU. sugiere que: (i) muchos casos de autismo idiopático son inducidos por la exposición temprana al mercurio del timerosal; (ii) este tipo de autismo representa un síndrome mercurial no reconocido; y (iii) los factores genéticos y no genéticos establecen una predisposición por la cual los efectos adversos del timerosal ocurren solo en algunos niños.

219. Autismo y enfermedades autoinmunes: un estudio familiar

John Money, Nanci A. Bobrow y Florence C. Clarke

Revista de autismo y esquizofrenia infantil, volumen 1, páginas 146-160, publicada en junio de 1971

Abstracto

Se presenta una familia para demostrar el raro fenómeno del autismo infantil temprano en presencia de una enfermedad autoinmune. El hijo menor de la familia tiene un diagnóstico múltiple de autismo, enfermedad de Addison y moniliasis. El hermano mayor tiene hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison, moniliasis y diabetes mellitus. El hermano mayor tiene hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison, moniliasis y alopecia total. El hijo mayor y primogénito de esta familia de cuatro, al igual que sus padres, no presenta síntomas. Si bien el autismo del hijo menor podría atribuirse a la situación familiar traumática, en la que existe la constante amenaza de una muerte inminente, también podría atribuirse a un efecto primario del deterioro autoinmune por la formación de autoanticuerpos que afectan al sistema nervioso central.

220. Los niños autistas presentan títulos indetectables de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación a pesar de la vacunación previa contra la rubéola.

J Autism Child Schizophr. 1976 Sep;6(3):269-74. doi:10.1007/BF01543467.

EG Stubbs

Abstracto

La etiología del autismo es desconocida, pero **el autismo se ha asociado con varias enfermedades, incluyendo la rubéola prenatal**. La prueba de provocación con vacuna contra la rubéola se utilizó en un intento de diagnosticar retrospectivamente la rubéola prenatal en niños autistas. Esta prueba fue seleccionada porque se ha reportado que la falta de respuesta del título de anticuerpos es útil en el diagnóstico retrospectivo de la rubéola prenatal. Quince niños autistas y 8 controles emparejados por edad fueron desafiados con la vacuna contra la rubéola. La prueba de provocación con vacuna contra la rubéola no diferenció a los niños autistas de los sujetos de control. Sin embargo, 5 de 13 niños autistas tuvieron títulos indetectables a pesar de la vacuna previa; todos los sujetos de control tuvieron títulos detectables. **Este hallazgo de títulos indetectables en niños autistas sugiere que estos niños pueden tener una respuesta inmune alterada.**

221. [Síndrome autista (Kanner) y vacunación contra la viruela (traducción del autor)].

Eggers C.

Klin Padiatr. Marzo de 1976;188(2):172-80. [Artículo en alemán]

Abstracto

Entre 3 y 4 semanas después de una primera vacunación contra la viruela, por lo demás sin complicaciones, un niño de 15 meses, visto por última vez a los 5 años y medio, desarrolló gradualmente un síndrome de Kanner completo. Se debate si la vacunación y el autismo infantil temprano podrían estar relacionados. Se considera extremadamente improbable que exista una relación causal. Sin embargo, **se reconoce que la vacunación tiene un efecto desencadenante en la aparición del autismo .**

222. Trastornos autistas del contacto afectivo . Niño Nervioso 2, 217-250 (1943)

Niños L.

Universidad Johns Hopkins

Caso 3. Richard M. fue remitido al Hospital Johns Hopkins el 5 de febrero de 1941, a los 3 años y 3 meses de edad, con la queja de sordera porque no hablaba ni respondía a las preguntas.

“ Después de la vacunación contra la viruela a los 12 meses, tuvo un ataque de diarrea y fiebre, del que se recuperó en poco menos de una semana ”.

En septiembre de 1940, la madre, al comentar sobre la incapacidad de Richard para hablar, comentó en sus notas: «No estoy segura de cuándo dejó de imitar los sonidos de las palabras. Parece que ha sufrido un retroceso mental gradual durante los últimos dos años».

Richard M:

Noviembre de 1937 – Nació

Noviembre de 1938 – Vacunados contra la viruela

Septiembre de 1940: La madre informa que comenzó una regresión del desarrollo aproximadamente dos años antes.

Febrero de 1941 – Remitido a Hopkins para evaluación.

1943 – Se convierte en el tercer niño descrito como autista por Leo Kanner en su artículo de definición del trastorno, el primer artículo publicado sobre el autismo.