

Tema de Interés

Impacto neurotóxico del glifosato en el desarrollo de Trastornos del Espectro Autista

Neurotoxic impact of glyphosate on the development of Autism Spectrum Disorders

 Rojas Avellaneda, Patricia¹;  Barrios Healey, Sasha²;  Vela Ruiz, José^{1,3}

¹Universidad Ricardo Palma, Instituto de Investigaciones en ciencias biomédicas. Lima, Perú.

²Universidad de Medicina Tradicional China. Nanjing, China.

³Hospital San Juan Lurigancho, Unidad de Oncología y Prevención. Lima, Perú.

Como referenciar éste artículo | How to reference this article:

Rojas Avellaneda P, Barrios Healey S, Vela Ruiz J. Impacto neurotóxico del glifosato en el desarrollo de Trastornos del Espectro Autista. *An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción)*, Diciembre - 2023; 56(3): 114-117

El glifosato (Roundup TM) es un ácido en forma de sal utilizado como herbicida sistémico de amplio espectro, al ser efectivo y económico se abrió campo en la agricultura y horticultura mundial, desarrollando variedades genéticas resistentes a su uso y aumentando la exposición en suelo, aire y agua, si bien, sólo está dirigido a plantas, hongos y bacterias, en el último tiempo se han descubierto repercusiones en la salud humana, desde alteraciones reproductivas, endocrinológicas, hasta defectos neuronales que predisponen trastornos del espectro autista (TEA) ⁽¹⁾.

Los TEA son trastornos del desarrollo neurológico, caracterizado por una interacción social atípica y deficiencias en la comunicación verbal y no verbal. Los factores genéticos muestran un 35-40% de los casos de TEA, mientras que los factores ambientales como la exposición prenatal y posnatal a sustancias químicas sintéticas (pesticidas) pueden representar el 60-65% de los casos ⁽²⁾.

Un estudio realizado en California a cargo de Ondine S. von Ehrenstein, analizó una población de 2961 personas con diagnóstico de TEA, el 80% de ellos varones. Este estudio buscaba identificar la interacción de 11 plaguicidas en un radio de 2000-2500m. Encontraron que el glifosato, tenía mayor asociación (odds ratio 1,60; 1,09 a 2,34) en el embarazo y el primer año de vida, además de mayor comorbilidad en discapacidad intelectual ⁽³⁾. Una posible explicación a este suceso sea la unión de glifosato (N-fosfonometil-glicina) y los surfactantes como POEA (seboamina polietoxilada) puesto que permiten aumentar la permeabilidad celular, y obtener mayor alcance en las aspersiones.

Si nos centramos en estudios latinoamericanos, Argentina, realizó un estudio en ratas Wistar preñadas expuestas a glifosato puro (24-35 mg/kg / 48h) sin adyuvantes, el resultado durante la gestación marcaba cambios en el desarrollo reflejo motor y cognitivo. Además, los embriones mostraron inhibición en la vía de señalización WNTA5-CaMKII, importante

Autor correspondiente: Dra. Patricia Rojas Avellaneda. Universidad Ricardo Palma, Instituto de Investigaciones en ciencias biomédicas. Lima, Perú. E-mail: patriciaravellaneda@gmail.com

Editor responsable: Prof. Dr. Hassel Jimmy Jiménez, Prof. Dra. Lourdes Talavera.

Fecha de recepción el 10 de septiembre del 2023; aceptado el 15 de octubre del 2023.

para control en el desarrollo e integración de circuitos neuronales. Esto nos indicaría que existe gran facilidad para atravesar la Barrera hematoencefálica (BHE), por ende, influye en la capacidad neuronal del hipocampo para poder diferenciar axones y obtener un fenotipo maduro, que da como resultado, una morfología de axones cortos y dendritas no ramificadas ⁽⁴⁾

La estrecha relación entre el cerebro y el sistema digestivo, hace un enfoque especial en la microbiota intestinal. Se ha demostrado que la disbiosis a este nivel en niños autistas, en comparación con niños neurotípicos, muestran una alteración (46-84%), bacterias como *Clostridium Spp*, *Butyricimonas virosa* y *Proteobacteria* aumentaban en población; y *Eubacterium plexicaudatum*, *Lachnospiraceae*, *Bacteroideta* disminuían. En el anterior contexto, la desregulación normal de la microbiota intestinal, afecta las sustancias neuroactivas, existe un aumento del 25% de 5-HT en el torrente sanguíneo en niños autistas con deficiencia de *Bacteroides spp* ⁽⁵⁾.

La exposición del glifosato en alimentos, se encuentra en casi el 95% de bebidas (cerveza y vino) además de cultivos agrícolas (miel, cereales, soja), en el tracto gastrointestinal se puede absorber <0,7%, siendo excretada en orina y heces. A pesar de esta baja absorción, el glifosato actúa como inhibidor de la 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSP sintasa) afectando principalmente a bacterias benéficas, por otro lado, *Clostridium spp* y *Salmonella spp.* son resistentes a sus efectos, es así que la sobrepoblación de clostridios genera altos niveles nocivos en el cerebro, ocasionando desviaciones neurológicas ⁽⁶⁾. Siguiendo el mismo enfoque, un estudio en ratones, confirmó la alteración de la microbiota intestinal por inhiación en la vía del shikimato, alterando niveles de nicotinamida, aminoácidos de cadenas ramificadas, metionina, cisteína y el metabolismo de taurina ⁽⁷⁾. Es por ello que esta vía es importante para la síntesis de ciertos aminoácidos aromáticos que son

vitales para la producción de proteínas, los componentes básicos de la vida. Se ha descubierto que los desequilibrios en las bacterias intestinales están relacionados con muchas enfermedades, como el cáncer, la diabetes tipo 2, la obesidad y la depresión, por lo que esta pregunta es relevante, y si resulta ser positiva, el glifosato podría alterar el microbioma intestinal, y producir los desequilibrios señalados arriba ⁽⁸⁾.

En modelos animales, la baja exposición de glifosato en ratones (0,075%p/v) sugieren alteraciones en el comportamiento, deterioro de la memoria a corto plazo, regulación negativa de dopamina y serotonina en el cerebro, como indican en la Tabla 1. Los efectos nocivos no solo se dan por vía oral, la exposición inhalatoria es preocupante para trabajadores agrícolas ⁽⁹⁾.

En conclusión, el uso continuo de Glifosato en la producción agrícola afecta a la población actual y a su descendencia. Los trastornos del espectro autista tienen un fuerte componente ambiental, por ello es importante prevenir el uso y comercio de este tipo de herbicidas. Existe evidencia científica que comprueba las alteraciones morfológicas a nivel celular que afectan el correcto desarrollo del sistema nervioso, sin embargo, es necesario realizar estudios experimentales y analíticos que aborden las consecuencias del glifosato y su efecto neurotóxico.

Contribución de los autores:

Los autores participaron en la generación, recolección de información, redacción y versión final del artículo original.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

Financiación: Autofinanciado.

Autor (año), País	Efecto Tóxico Evaluado	Fuente (Glifosato o mezclas)	Concentración/ duración de exposición/Dosis	Resultado obtenido	Posible Explicación del mecanismo
O von Ehrenstein, et al. 2019 ³ Estados Unidos	Desarrollo de Trastornos del Espectro Autista en exposición prenatal o infantil a Pesticidas. <i>Humanos</i>	Glifosato y mezclas de sal de isopropilamina, potasio, monoamonio, diamonio, trimesio y dimetilamina de glifosato.	Exposición registrada entre 1998-2010 /Radio de 2000-2500m.	El desarrollo de Trastornos del espectro autista aumenta en la exposición de glifosato en un radio 2000m durante el embarazo y en el primer año de vida, mayor en varones además, aumenta el riesgo de discapacidad intelectual.	Neurotoxicidad producida por estrés oxidativo y respuestas inmunitarias desreguladas. Cambios transcripcionales, alteración en neuronas corticales.
Coullery R. et al. 20204 Argentina	Exposición del glifosato durante la gestación afecta el sistema nervioso en la primeras etapas del desarrollo. <i>Ratas</i>	Glifosato puro	24-35mg/kg cada 48h.	Inhibición en la vía de señalización Wnt5a-CaMKII, regulación negativa de la Vía Wnt/Ca +2, induce neurotoxicidad en el desarrollo, déficit a nivel cognitivo, actividad motora, coordinación y equilibrio.	Inducción de expresión B-catenina en corteza prefrontal, estriado dorsal y cerebeloso.
Castillo I, et al.20229 Brasil	Cambios morfológicos y microbioma intestinal, causante de daño en el desarrollo cerebral y cambios en el comportamiento. <i>Ratas</i>	Glifosato Roundup	0,075%p/v en Agua durante 3 meses.	Deficit en el interacción social, comportamiento estereotipado repetitivo, cambios morfológicos en células gliales del cerebro. Regulación negativa de dopamina y serotonina.	Disminución Bacteroideta, aumento de Proteobacteria y desulfobacteria.

Tabla 1. Estudios in vitro sobre efectos potencialmente extrapolables al desarrollo del Autismo.

Referencias Bibliográficas

1. Madani NA, Carpenter DO. Effects of glyphosate and glyphosate-based herbicides like RoundupTM on the mammalian nervous system: A review. *Environmental Research*. 2022;214:113933. [citado el 27 de agosto del 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935122012609?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.envres.2022.113933
2. Andreo-Martínez P, Navarro-González I, García-Martínez N. Residuos de plaguicidas y el trastorno del espectro autista. *Pesticide residues and autism spectrum disorder* [Internet]. 2021 [citado el 8 de septiembre del 2023]. Disponible en: <https://rua.ua.es/dspace/handle/10045/116556> DOI:10.14198/DCN.19750
3. von Ehrenstein OS, Ling C, Cui X, Cockburn M, Park AS, Yu F, et al. Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study. *BMJ*. 20 de marzo de 2019;364:l962. [citado el 27 de agosto del 2023] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6425996/> DOI: 10.1136/bmj.l962
4. Coullery R, Pacchioni AM, Rosso SB. Exposure to glyphosate during pregnancy induces neurobehavioral alterations and downregulation of Wnt5a-CaMKII pathway. *Reproductive Toxicology*. 2020;96:390-8. [citado el 27 de agosto del 2023] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32805371/> DOI: 10.1016/j.

reprotox.2020.08.006

5. Yang Y, Zhou S, Xing Y, Yang G, You M. Impact of pesticides exposure during neurodevelopmental period on autism spectrum disorders – A focus on gut microbiota. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2023;260:115079. [citado el 27 de agosto del 2023] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651323005833>. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2023.115079
6. Rueda-Ruzafa L, Cruz F, Roman P, Cardona D. Gut microbiota and neurological effects of glyphosate. *NeuroToxicology*. 2019;75:1-8. [citado el 7 de septiembre del 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161813X19300816?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.neuro.2019.08.006
7. Mesnage R, Teixeira M, Mandrioli D, Falcioni L, Ducarmon QR, Zwitter RD, et al. Use of Shotgun Metagenomics and Metabolomics to Evaluate the Impact of Glyphosate or Roundup MON 52276 on the Gut Microbiota and Serum Metabolome of Sprague-Dawley Rats. *Environmental Health Perspectives* [Internet]. [citado el 12 de octubre de 2023];129(1):017005. doi:10.1289/EHP6990
8. RALLT. Se ha demostrado que el glifosato altera el microbioma intestinal por inhibición de la vía del shikimato. Boletín #845 de la RALLT [Internet]. Biodiversidad en América Latina. 2020 [citado el 12 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.biodiversidadla.org/Documentos/Se-ha-demostrado-que-el-glifosato-altera-el-microbioma-intestinal-por-inhibicion-de-la-via-del-shikimato.-Boletin-845-de-la-RALLT>
9. Del Castillo I, Neumann AS, Lemos FS, De Bastiani MA, Oliveira FL, Zimmer ER, et al. Lifelong Exposure to a Low-Dose of the Glyphosate-Based Herbicide RoundUp® Causes Intestinal Damage, Gut Dysbiosis, and Behavioral Changes in Mice. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2022 [citado el 7 de septiembre de 2023];23(10):5583. doi:10.3390/ijms23105583.