

Neuroplasticidad en los trastornos del Neurodesarrollo (TND)

Nicolay Astudillo M. Pediatra-Neurólogo Pediatra- nov. 2021

Es conocido que el cerebro está cambiando dinámicamente a través de la vida y es capaz de aprender en cualquier momento, como cuando aprendemos a tocar un instrumento musical o iniciamos con la práctica de un deporte que no habíamos hecho antes o cuando iniciamos un trabajo en el que debemos desarrollar habilidades que no teníamos antes.

Los periodos críticos de Neuroplasticidad en varios momentos de la vida han sido mejor comprendidos, gracias a su estudio en modelos animales.

Los avances tecnológicos en técnicas no invasivas de neuroimagen y estudios moleculares han ayudado en la comprensión de las bases de los trastornos del Neurodesarrollo, los que pueden ayudar a planificar estrategias de intervención eficaces, en los que se basa las terapias como la de estimulación temprana o neurorehabilitación.

La Neuroplasticidad se refiere a la capacidad inherente y biológicamente dinámica del SNC para alcanzar la madurez y de adaptarse posteriormente a alguna lesión, sea con una funcionalidad total o parcial.

Esta maleabilidad es alcanzada por la modulación de mecanismos genéticos, moleculares y celulares que influyen en la dinámica de las conexiones sinápticas y en la formación del circuito neural, terminando en la pérdida o ganancia de un comportamiento o función; es decir, no siempre la Neuroplasticidad significa ganancia de funciones o mejoría, sino también puede tener un final que no esperábamos o aun peor aún que no podemos controlar como profesionales de salud.

Esta es la razón por la que observamos patrones de Neuroplasticidad anormal en la Encefalopatía Hipoxico Isquémica que es el

resultado de la asfixia perinatal y significa una lesión encefálica que puede tener varios escenarios clínicos como la Parálisis cerebral infantil (PCI) o recientemente denominada enfermedad motora de origen cerebral (EMOC), Discapacidad Intelectual (DI), Trastorno del Espectro Autista (TEA), Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), siendo estos tres últimos TND. Se observan también estos patrones de Neuroplasticidad anormal en la esquizofrenia y en la epilepsia, en las que han sido localizados genes cuyo funcionamiento anormal determina estas características clínicas.

Pero para empezar este estudio debemos dividirlo en varios aspectos, el desarrollo normal, recorriendo rápidamente desde la historia del mismo, posteriormente una reseña superficial de la formación del SNC, para recorrer este camino conociendo que son los TND y finalmente la Neuroplasticidad como tal sobre estos procesos previamente alcanzados.

Desarrollo del SNC

Este es un proceso controlado e influenciado por varios mecanismos entre los que destacan genéticos y ambientales. Este circuito a manera de ejemplo inicia como el huevo que coloca una mariposa en la

hoja de una planta y que progresivamente se transforma en larva y esta a su vez en un capullo y de este emerge una mariposa que reinicia este ciclo nuevamente poniendo un huevo. Exactamente así es el proceso del Neurodesarrollo, lento, constante, pero sobretodo frágil.

Para comprender este proceso es interesante señalar que en el siglo XVI es cuando se empieza a usar el término “infancia” y es precisamente cuando aparecen los primeros textos de pediatría que por primera vez determinaban las diferencias entre el niño y el adulto, que antes de ese tiempo no se consideraban ni se habían descrito o estudiado.

Este proceso de estudio inicia con la observación realizada por el educador suizo Johan Heinrich Pestalozzi en 1774, que lo hizo a través de la observación y redacción de la biografía del desarrollo de su propio hijo y entre sus observaciones emite conclusiones primarias, señalando que la niñez es una etapa diferente separada de la adultez, que hasta ese momento parecería evidente pero que es el punto de partida de una gran descripción de hechos que establecen diferencias muy grandes desde su anatomía, su fisiología. El crecimiento y el desarrollo de su cerebro es altamente dinámico, cambiante a diferencia del cerebro adulto que ha superado etapas críticas del desarrollo.

En este contexto, debemos saber que el desarrollo psicomotor (erróneamente denominado psicomotriz) o también denominado Neurodesarrollo, involucra una progresiva ganancia de habilidades en el niño que ocurre de manera acelerada durante los primeros años de vida, siendo muy sensible y frágil durante los 2 primeros. Sin embargo, otras habilidades más específicas no se ganan sino hasta los 5 años, considerándose que la ganancia de habilidades a partir de esta edad son otras igual de importantes, pero menos aceleradas. Por tanto, aquellas no alcanzadas hasta esta edad se podrán alcanzar con mucha lentitud o no se alcanzarán.

En este contexto, el desarrollo o Neurodesarrollo, no corresponde a una ganancia de peso, de talla o del crecimiento cefálico (parámetros que corresponden al **crecimiento**) sino a una serie de eventos en la motricidad gruesa, fina, lenguaje, interacción social y cognitivo que como había señalado previamente son progresivas a medida que el niño crece, son controladas genéticamente e influenciadas fuertemente por el ambiente como lo son el estado nutricional, el tipo de crianza, estructura familiar y la sociedad en sí misma. Es decir, el niño logrará el desarrollo adecuado a través de la maduración de las estructuras del SNC gracias al aprendizaje sobre sí mismo y descubriendo el mundo a su alrededor.

Este desarrollo inicia desde lo más primario y complejo al mismo tiempo. Este punto de partida corresponde a la formación embriológica del SNC.

El SNC es uno de los órganos y sistemas que primero se forma en el embrión tras la 3ra y 4ta semana después de la concepción, incluso antes de que la futura madre sepa que está gestando un pequeño ser. Esta secuencia ocurre a través de procesos muy complejos que dan lugar a la formación de estructuras de igual manera muy delicadas y con mucho riesgo de lesionarse en cualquier momento de esta formación y por supuesto controlados por factores genéticos e influenciados por ambientales.

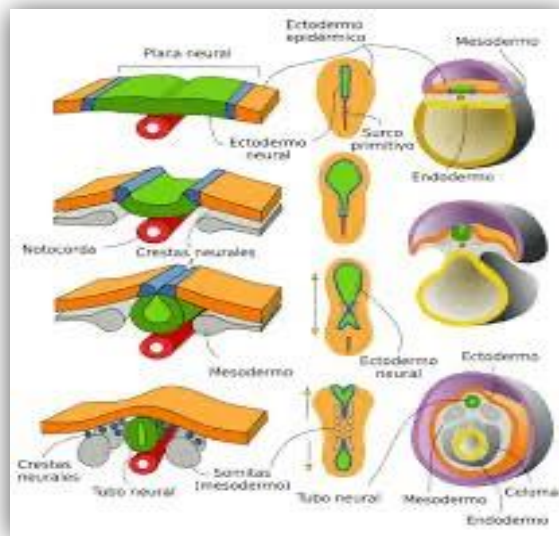


Figura 1. Representación gráfica del inicio del proceso de desarrollo embriológico del SNC Y que constituye la Neurulación.

Al día 14 de la gestación inician estas fases de desarrollo que serán rápidamente descritas a continuación:

1. **NEURULACIÓN:** Consiste en la formación de la placa neural, esta área que inicia tras haber sido previamente un disco de 3 láminas (ectodermo, endodermo y mesodermo) se forma desde el ectodermo epidérmico (que en el futuro da origen a órganos como la piel, el pelo y los dientes) Ver figura 1.

Posteriormente esta placa desarrolla una hendidura central (hendidura neural) que progresivamente se cierra a manera de “U” y evoluciona a un tubo neural. A los lados de esta estructura tubular se desarrollan las somitas que desde su origen en el mesodermo acompañan paralelamente a la notocorda cuya fusión con las somitas (masas mesodérmicas) serán en el futuro la columna vertebral (somitas) y la médula espinal (notocorda). Este plegamiento progresivo deja en su parte anterior el neuroporo anterior (que se transformará en encéfalo-cerebro y tronco cerebral-) y en la parte posterior, el neuroporo posterior cuya falta de cierre determina anomalías (fosa pilonidal, mielomeningocele, etc)

Este cierre se da antes de terminar la 4ta semana de gestación, incluso sin que la madre advierta de su gestación. Las fallas en esta fase pueden dar lugar a lesiones congénitas como anencefalia (ausencia de cerebro) holoprosencefalia (falla en desarrollo central del encéfalo) mielomeningocele (abertura en la columna vertebral por donde han salido el contenido de esta, médula espinal y meninges) por nombrar algunas pocas malformaciones dependientes de esta etapa

2. **NEUROGENESIS O PROLIFERACION NEURONAL:** Esta consiste en que una vez las estructuras ventriculares (zona ventricular) dentro del encéfalo formado previamente, empiezan a generar neuronas. Ver Figura 2.

Estos grupos de células cuentan con una potencialidad de convertirse en cualquier célula neuronal (células neurepiteliales correspondientes a células neuronales pluripotenciales que son capaces de transformarse por un lado en células radiales gliales a través de las que migrarán otras neuronas en otra fase que se describirá posteriormente en este texto. Estas mismas células radiales se transformarán en precursores de células oligodendrocíticas. Estas producen proteína gliofibrilar ácida (PGFA) para el desarrollo de neuronas de sostén más especializadas, de igual manera evolucionarán a células endimarias y así progresivamente hasta convertirse en células neuronales del adulto.

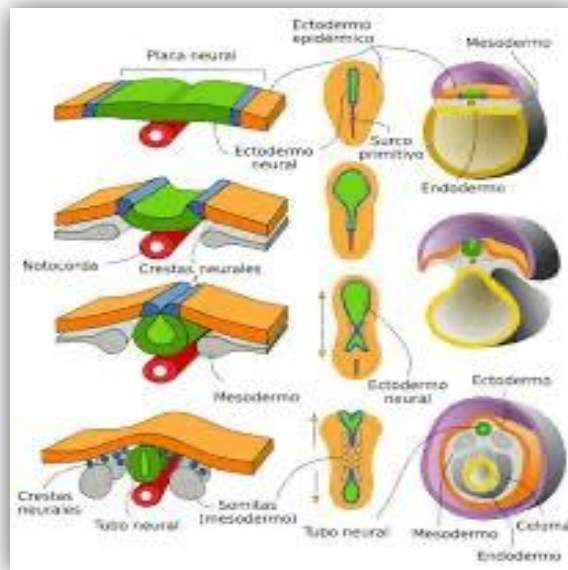


Figura 2. Representación gráfica que demuestra la fase de neurogénesis y proliferación neuronal. La neurogénesis o formación de neuronas, inicia en la pared de los ventrículos cerebrales y estas evoluciones desde células nerviosas pluripotenciales a células nerviosas específicas.

3. **La MIGRACIÓN NEURONAL:** es la tercera fase del desarrollo embriológico del SNC que consiste en el “caminar” de las neuronas generadas desde las células progenitoras que residen en la zona ventricular a través de la sustancia blanca y progresivamente a través de las capas de la corteza cerebral para finalmente llegar y organizarse en las diferentes áreas cerebrales que precisamente corresponde a la siguiente fase. Las dificultades en esta fase determinan displasias corticales (corteza cerebral en un lugar donde no debe estar) doble corteza, heterotopias corticales que determinan epilepsias de inicio infantil severas con retraso del desarrollo muy grave.
4. **ORGANIZACIÓN:** este proceso constituye precisamente el ordenamiento, la distribución de las neuronas que previamente han migrado desde los ventrículos en áreas especializadas con funciones específicas (córtex motor, corteza sensitiva, corteza visual etc), estas áreas tienen una localización neuroanatómica específica, sus características histológicas son de igual manera específicas, para funcionar de manera muy especializada y única dentro de la integridad cerebral, pero para esto su arquitectura debe tener un detalle adicional que es mejorar su conducción y relacionarse
5. **MIELINIZACIÓN:** este último proceso que puede terminar hasta la edad adulta (por ejemplo una de las funciones mentales superiores como el juicio y la abstracción no se alcanza sino hasta los 21

años) y consiste a su vez en varias subfases como son la arborización dendrítica, axonogénesis y la sinaptogénesis (Ver figura 3) Constituye un proceso muy especializado y susceptible de daños que determina que las extensiones del cuerpo (soma) de las neuronas (dendritas) aumenten en número; de igual manera que las extensiones largas de las neuronas (axones) se prolonguen y estas conexiones neuronales sean en número y función adecuadas y que a través de la mielinización (envoltura de un axón por mielina producida por una célula de Schwann) la velocidad de esta comunicación entre las neuronas sea de igual manera eficiente y correcta. La falta de esta mielinización (por ejemplo, síndrome de hipomielinización central) determina dependiendo del área cerebral afectada problemas en la motricidad gruesa, fina, lenguaje, interacción social y cognitivo, es decir puede afectar cualquier área del Neurodesarrollo.

De este modo progresivo y a través de un crecimiento acelerado el peso del cerebro de un neonato (350 gramos) se incrementa al doble en el primer año, alcanzando a los 2 años el 75% del peso del cerebro adulto (1350g) A los 8 años de vida los niños alcanzan el 90% del peso del cerebro de un adulto.

Estos hechos se evidencian a través del crecimiento del perímetro cefálico (PC), que representa el crecimiento volumétrico del encéfalo en sí mismo. Es así como dentro los primeros 3 meses el PC aumenta 2cm cada mes, desde los 3 a los 6 meses crece 1cm cada mes y de los 6 a los 12 meses crece 0.5 cm cada mes.

Para comprender mejor la Neuroplasticidad, una vez conocido rápidamente el desarrollo embriológico del SNC, descrito en párrafos previos, debemos ahora conocer Qué es el Neurodesarrollo, Cuáles son los trastornos de este y finalmente como la Neuroplasticidad actúa sobre estos sea de una manera positiva o negativa, es decir, no siempre la Neuroplasticidad tiene resultados positivos, también puede finalizar en algún trastorno que tiene poca o ninguna mejoría a pesar de las intervenciones terapéuticas farmacológicas o no farmacológicas tempranas u oportunas.

Neurodesarrollo (ND)

Este concepto hace mención a todas aquellas circunstancias con un orden cronológico en la vida del niño desde el momento de nacer hasta la adultez (como se señaló previamente la mielinización puede terminar hasta los 21 años). Al hablar de ND debemos mencionar que se divide en varios aspectos como lo son la motricidad gruesa, motricidad fina, lenguaje, interacción social, emocional y finalmente el aspecto cognitivo, todos con una cronología progresiva, delicada, controlada genéticamente e influenciada drásticamente por el ambiente (interacción con el medio, acceso a servicios de control y prevención, exposición inadecuada a pantallas, etc) Este se ha descrito a través de varios modelos (piaget) psicológicos, biológicos, antropológicos y puede ser medido actualmente de una manera bastante objetiva con pruebas de screening (TADI, Batelle) o diagnósticas (Bayley IV).

Trastornos del Neurodesarrollo (TND)

Estos corresponden a una serie de circunstancias provocadas por un retraso, detención, regresión o desviación del Neurodesarrollo normal. Estos trastornos están descritos en ediciones previas del Manual diagnóstico de las enfermedades mentales (DSM) publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría y haremos referencia a la última versión de este publicada en el 2013.

En su primer capítulo, Trastornos del Neurodesarrollo el texto en mención hace referencia a que los TND Se caracterizan por varios aspectos:

- Se manifiestan en una edad temprana en el desarrollo.
- Se manifiestan a menudo antes de que el niño inicie la educación primaria.
- Existe un déficit en el desarrollo que produce deficiencias del funcionamiento personal, social, académico y ocupacional (por ejemplo, adultos con TDAH o TEA o trastornos específicos del aprendizaje como la dislexia, digrafía o discalculia).
- Finalmente, el rango de afectación va desde limitaciones muy específicas del aprendizaje (ej dislexia) hasta deficiencias globales en las habilidades sociales (TEA que requiere ayuda muy notable) o de la inteligencia (discapacidad intelectual).

Dentro de los TND se encuentran:

1. - Retraso global del desarrollo - Trastorno del Espectro Autista (TEA)
2. - Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)
3. - Discapacidad intelectual (antes llamado retraso mental)
4. - Trastornos de la comunicación (que van desde trastornos de la pronunciación, pasando por trastornos comprensivos expresivos, hasta trastornos de la fluencia)
5. - Trastornos específicos del aprendizaje (relacionado a la lectura, escritura o cálculo)
6. - Trastornos del desarrollo motor Cada uno de estos con sus propios criterios diagnósticos, diagnósticos diferenciales y especificadores.

Neuroplasticidad (NP)

Entrando en el tema pivote de este apartado es vital determinar que el término NP se origina del vocablo griego “plastikos” que significa dar forma y que estos cambios precisamente son estructurales y funcionales que han sido provocados por el entrenamiento y la experiencia. Es así, como cada neurona del cerebro del neonato cuenta con 7500 conexiones que a los 2 años son el doble de las del adulto.

Donald Hebb en los 50s describió la que actualmente se denomina regla de Hebb que señala que “las neuronas que disparan juntas, permanecen juntas” determinando que las experiencias tempranas tienen un gran impacto sobre el desarrollo cerebral, comportamiento, aprendizaje y memoria. Estas millones de conexiones neuronales previamente mencionadas son “podadas” hasta los 16 años tras haber sido utilizadas y en momentos importantes del desarrollo y que de igual manera en otro momento del desarrollo ya no son útiles y su persistencia dará como resultados un desarrollo anormal, por tanto el fenómeno de la “poda” es un proceso natural que no debe evitarse como se pretende en la descripción de algunos autores o en la intención de algunos terapeutas; siendo así, la “poda” no debe ser frenada.

Los estudios en NP se basaron en la observación de sinapsis de varios mamíferos en modelos animales a través de los “long term potentiation” o LTP que resulta de un aumento duradero en la comunicación sináptica entre dos neuronas como consecuencia de una estimulación eléctrica repetitiva.

Dando un vistazo al principio neurofisiológico de los LTP ponemos sobre la mesa el papel determinante del neurotransmisor glutamato y su acción sobre los receptores en la terminal pos sináptica

El glutamato (neurotransmisor excitatorio) es secretado desde las vesículas presinápticas a la brecha sináptica, resultante de un potencial de acción transmitido por el axón presináptico y ejerce su acción sobre los receptores N metil D aspartato (NMDAr) y AMPA (AMPAr) promoviendo un influjo de calcio a través del canal provocando finalmente LTP reducido, reducción del tamaño dendrítico, llevando a la poda dendrítica que progresa a la exitotoxicidad mediada por los receptores NMDA y la pérdida dendrítica persistente.

Se puede concluir entonces que estas experiencias repetitivas influyen sobre la expresión genética, la liberación de neurotrofinas y sobre la liberación de neurotransmisores.

Por otro lado, la alta prevalencia e incidencia de los TND ha determinado un desafío económico de los gobiernos, de igual manera constituyen un desafío personal, de los padres y social, por lo que ha surgido una necesidad urgente de identificar los factores de riesgo en los niños obligando entre otras cosas a la búsqueda de variantes humanas de genes relacionados a la Neuroplasticidad que confieren riesgo para los TND, como los son los genes MeCP2, Ube3a y Fmr1. En este contexto se han desarrollado modelos para comprender esta plasticidad que no siempre tiene un efecto positivo, como se señaló en párrafos anteriores. Entre estos modelos esta el “Critical period plasticity of visual cortex” que consiste en la privación de luz de un solo ojo por varios días, disminuyendo la respuesta neurológica en la corteza visual.

En esta investigación se encontraron 2117 variantes en 1665 genes de una población de 10510 pacientes del Mount Sinai BiomedBioBank entre los que destacan el gen SETD5 relacionado a la discapacidad intelectual, Mirta22, LRG1 que se vinculan a la esquizofrenia LCN2 relacionados a la epilepsia y ansiedad; todos estos trastornos del desarrollo, psiquiátricos y neurológicos tienen sustento en alteraciones en el Neurodesarrollo y han tenido una Neuroplasticidad “negativa” en su origen. Por ejemplo, el gen LRG1 (relacionado a la esquizofrenia se encuentra desregulado en los plexos coroideos de los ventrículos cerebrales en estos pacientes, relacionándose estos a una maduración granulocítica temprana que podría provocar el trastorno. Por otro lado, el gen LCN2 (relacionados a la epilepsia) resulta ser un marcador celular autónomo de la activación astrocítica que provoca que los astrocitos salgan de un estado de reposo, llevando a una desregulación crónica, permanente de los neurotransmisores o iones, por otro lado, este gen también actúa como un activador de la microglia que es clínicamente importante para la plasticidad dependiente de las experiencias de vida en el periodo juvenil, por tanto, la glia (células de sostén neurológico) pueden ser un prometedor objetivo terapéutico en la intersección de la inflamación y la plasticidad en la epilepsia.

Finalmente se desprenden grandes conclusiones del contenido del presente documento:

1. - La Neuroplasticidad es un proceso dinámico que dura toda la vida que es regulado por los genes e influenciado potentemente por el ambiente.
2. - La Neuroplasticidad no siempre termina dando buenos resultados en favor de un mejor Neurodesarrollo sino también de patologías francas como la esquizofrenia, epilepsia o distonías.
3. - La Neuroplasticidad “positiva” depende de una base neuroembriológica, neuroanatómica y neurofuncional adecuados para llevarse a cabo.

4. - El conocimiento de los procesos normales de desarrollo nos permitirá reconocer las manifestaciones en la detención, regresión o desviación del mismo y poder reconocer la potencialidad en la mejoría en mayor o menor grado de un proceso neurológico afectado.

Referencias

1. Smith M, and cols. Loss-of-Function of neuroplasticity-related genes confers risk for human neurodevelopmental disorders, *Journal of bioinformatics and computational biology*. 2017
2. Mundkur, N. Neuroplasticity in children, *Indian Journal of Pediatrics*, Volume 72, October, 2005
3. Ismail et al. Cerebral Plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *European Journal of Paediatric* 21 (2017) 23-48
4. Campistol, J. Neurología para pediatras, Enfoque y manejo práctico, Ed. Panamericana, 2011, pags77-91
5. Perla, D. Forster, J. Devilat, M. Diaz, M. Neurología Pediátrica, Ed. Mediterraneo, 2012, Cap 5, pags: 45-69
6. Benarroch, E Plasticidad y disfunción sináptica glutamatérgica en la enfermedad de Alzheimer, *Neurology* 2018;91:125-132

