

6. Neurobiología de los trastornos del desarrollo infantil

JESÚS GÓMEZ PLASCENCIA*



DOI: <https://doi.org/10.52501/cc.393.06>

“It is epigenetics, stupid!”

Los “trastornos neurológicos del desarrollo” (TND) incluyen los motores: (parálisis cerebral y trastorno del desarrollo de coordinación), cognitivos (deficiencia intelectual, trastornos de lenguaje y aprendizaje), conductuales y sociales (trastorno por déficit de atención/hiperactividad y trastornos del espectro autista), los cuales constituyen un grupo heterogéneo de condiciones, en la gran mayoría de los casos de origen congénito y genético. Su expresión clínica se manifiesta, en general, en la infancia temprana y muchos de ellos persisten a lo largo de la vida. Estos trastornos, que resultan de una interferencia con los procesos normales en diferentes etapas del desarrollo embriológico del encéfalo, pueden impactar diversas áreas del funcionamiento, incluyendo el desarrollo motor, cognitivo, del lenguaje, social y conductual, con las consecuentes repercusiones en la calidad de vida de los pacientes, su familia y la sociedad. Con frecuencia coexisten varios de ellos y también se pueden asociar a otras patologías psicológicas/psiquiátricas. Sus manifestaciones clínicas se pueden presentar de formas diferentes, expresándose por un retraso en la adquisición y el desarrollo de los hitos del desarrollo para las diferentes habilidades motoras, conductuales, cognitivas y sociales, o por disfunciones asociadas y las manifestaciones clínicas son dimensionales, variando en presentación y combinación de síntomas y su severidad.

* Médico Cirujano y Partero por la Universidad de Guadalajara.

La neurobiología subyacente a estos trastornos es compleja y multifactorial, pues participan factores genéticos, epigenéticos y ambientales que interactúan de manera intrincada durante el periodo del neurodesarrollo.

Como se puede ver en la evolución de su nosología, por ejemplo (DSM, ICD), a pesar de varias revisiones aún existe confusión en la terminología: algunos autores incluyen esquizofrenia, otros las diferentes malformaciones del sistema nervioso central, lo que en ocasiones puede llevar a confusión. Esto se debe en parte a la ausencia de marcadores biológicos específicos, a la presencia de síntomas compartidos y a la heterogeneidad de síntomas, su severidad y las comorbilidades asociadas. El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en todos los niveles de organización, el conocer los mecanismos neurobiológicos implicados en cada uno de ellos, permitirá establecer definiciones funcionales más científicas y menos empíricas para ofrecer intervenciones remediales dirigidas a corregir las desviaciones del funcionamiento cerebral en estos pacientes.

Se pueden presentar como trastornos aislados o, lo que es más frecuente, como combinaciones, de aquí la necesidad de una valoración interdisciplinaria cuidadosa de cada uno de estos niños para, además de valorar el trastorno motivo de consulta, establecer de manera temprana la existencia de trastornos asociados y determinar para cada caso individual la terapia remedial dirigida en forma integral. No se deben de interpretar o considerar como debidos a una “inmadurez” del cerebro. Esta explicación puede resultar en una falsa sensación de seguridad y esperanza de lograr de manera espontánea una resolución del problema, lo que puede conducir a un retraso en su diagnóstico y manejo, con el consiguiente compromiso de su calidad de vida a largo plazo. Para comprender mejor su fisiopatología y sus expresiones clínicas se hará una pequeña revisión de los aspectos de la embriogénesis cerebral más importantes desde el punto de vista de los TND.

Embriogénesis del sistema nervioso central

Nuestro cerebro ha evolucionado desarrollando la capacidad de aprender de la experiencia y, con base en memorias, adaptarse y planear su comportamiento futuro mediante estrategias alternativas en caso de no ser

conveniente la respuesta inicial. Todas estas conductas son consecuencia del funcionamiento de circuitos moldeados por la evolución, la genética individual y los estímulos del medio ambiente. Si bien una parte de los circuitos implicados se encuentran programados en los genes, además de seguir el programa genético, se presentan modificaciones en respuesta a factores epigenéticos que modulan la actividad de las sinapsis. El modelo determinista del desarrollo cerebral lo consideraba como resultado de planos (genes) especificados de manera innata en el organismo. Los modelos actuales tienen un enfoque muy diferente de la herencia y el desarrollo cerebral: no heredamos planos o diagramas, heredamos genes y la maquinaria celular para expresarlos; los genes llevan información esencial para formar proteínas, pero no determinan los procesos biológicos o los resultados del desarrollo. Desde la mórula las células contienen los elementos necesarios para crear proteínas basados en la información codificada en las secuencias de nucleótidos de los genes. El desarrollo cerebral es un proceso delicadamente orquestado, altamente dinámico y susceptible de ser modificado por influencias ambientales mediante interacciones intrincadas entre genes y factores ambientales —desde eventos celulares locales hasta influencias del mundo exterior— (Stiles, J., 2017).

Esta complejidad funcional se refleja en el hecho de que la cronología del desarrollo ontogenético del cerebro humano, a diferencia de otras especies incluyendo los primates superiores, es muy prolongada, tanto en el periodo pre- como en el post-natal. Se inicia a partir de la tercera semana después de la concepción con la formación de la placa neural y se considera, de manera convencional, que termina a los 23-24 años de edad, con la mielinización de las fibras U (de asociación intracortical) en la corteza prefrontal, aunque algunas estructuras como la amígdala continúan su crecimiento hasta cerca de los 30 años de edad. Además, la tasa de maduración funcional de las neuronas corticales depende de mecanismos intrínsecos presentes de manera característica en el humano, mecanismos que persisten aun cuando estas neuronas son xenotrasplantadas en ratones.

Para tener un marco de referencia es conveniente recordar que lo que somos y lo que nos hace humanos es consecuencia del funcionamiento de las 86 mil millones de neuronas que conforman nuestro cerebro, con un número semejante de células no neuronales (glia, endotelio vascular, mi-

croglia), a su vez, resultantes de la expresión de la actividad de las proteínas codificadas en nuestros genes que se encuentran en el genoma nuclear constituido por 6.2 (sexo masculino) a 6.4 (sexo femenino) miles de millones de pares de bases repartidos en los 46 cromosomas de nuestras células diploides; menos del 2% de nuestro ADN (19,881 genes) codifican proteínas en tanto que 25,813 corresponden a RNA no codificante y el resto son pseudogenes (www.gencodegenes.org/stats/current.html en su versión 23). Una gran parte del resto del DNA no codificante se considera que contiene elementos *cis*-reguladores de la transcripción que, en diferentes segmentos, puede contener alelos de riesgo para trastornos neurológicos del desarrollo y trastornos psiquiátricos, entre otros (de la Torre-Ubieta, L., *et al.*, 2017).

El desarrollo del cerebro humano, la estructura más compleja del universo, esencia misma de nuestra naturaleza, sustrato de capacidades específicamente humanas como el lenguaje, el pensamiento abstracto, la apreciación de la belleza, la creatividad y, en general lo que llamamos inteligencia humana, no muestra cambios anatómicos sobresalientes a los que se pueda atribuir el espectacular salto cuántico en inteligencia o en nuestras sorprendentes habilidades cognitivas. Desde el punto de vista anatómico es muy semejante a los de nuestros parientes evolutivos más cercanos, los chimpancés, los orangutanes, los gorilas y los bonobos. De hecho, nuestro cerebro corresponde desde el punto de vista anatómico al cerebro de primate, con una evolución linear (Herculano-Houzel, 2012). Por tanto, las respuestas al origen biológico de nuestra mente, de nuestra inteligencia, su variación individual y las alteraciones clínicas resultantes de alteraciones en su ontogenia —trastornos neurológicos del desarrollo o enfermedades psiquiátricas— deben de ser buscadas a nivel de las capacidades computacionales altamente desarrolladas en especial en nuestra corteza cerebral —las neuronas, las sinapsis, las redes neurales— y la modulación de los genes responsables de ellas.

Se considera que cerca del 50% de los genes participan en las diferentes etapas de la embriogénesis cerebral a partir de una muy intrincada interacción entre programas genéticos y moduladores ambientales, culminando su expresión en los 170 mil millones de células de diferentes tipos que forman el encéfalo (Azevedo, F. A., *et al.*, 2009; Kelley, K. W., Pasca, S. P., 2022), con aproximadamente la mitad de este número correspondiendo a células

gliales y de los vasos cerebrales y el resto, 86.1 miles de millones de neuronas, la mayoría de las cuales se forman en la etapa pre-natal, en cerca de 781 días a partir del día 32 post-concepcional al día 813 post-concepcional (234 días prenatales a 547 días post-natales): 4.6 millones de neuronas se forman por hora durante la etapa de neurogénesis (Workman, A. D., y col., 2013). Otras neuronas, como las interneuronas locales del cerebelo (Carletty, B., Rossi, F., 2008) y las neuronas de Von Economo, descritas inicialmente por Cajal (1995), son casi específicas de la especie humana (popularmente conocidas como “neuronas en espejo”) (Allman, J. L., y col., 2011; Banovac, I., y col., 2021). Las neuronas bipolares fusiformes se encuentran en la región frontoinsular y la porción anterior de la corteza del cíngulo, en poco más de 100 000, las cuales se generan de forma temprana en el periodo post-natal. Estas son la mayoría de las neuronas que forman el cerebro. Además, a lo largo de la vida se continúan produciendo nuevas neuronas en el bulbo olfatorio y en el giro dentado del hipocampo.

Greenwood (Greenwood, W. T., *et al.*, 1987), mediante una terminología que recuerda la *tabula rasa* de Locke, introdujo el término “expectante de experiencia” para enfatizar que las experiencias tempranas de un organismo desempeñan un papel relevante en el desarrollo normal del cerebro, sobre todo, durante el periodo neonatal temprano. Si bien las etapas de organización cortical se inician a partir del 5º mes gestacional, su organización permanece maleable durante un periodo de tiempo prolongado hasta la adolescencia. La experiencia post-natal es imprescindible para el desarrollo correcto de los patrones de organización anatómica y funcional (redes neurales). Si el *input* sensorial es limitado, el desarrollo cortical se ve comprometido (el “niño lobo”, Victor de l’Aveyron, ambliopía, los huérfanos de Rumania), que son los “periodos críticos del desarrollo cerebral”; a la inversa, intervenciones igualmente tempranas pueden revertir las alteraciones funcionales (Holz, N. E., *et al.*, 2018).

El funcionamiento del cerebro emerge de la interacción compleja entre poblaciones neuronales gobernadas por su organización en diferentes *motifs* (microcircuitos) constituyentes de circuitos y de redes neurales. Las modificaciones en el desarrollo, la composición y la organización de los circuitos neuronales pueden impactar de manera importante el funcionamiento cerebral y la conducta (Stiles, J., 2017).

Desarrollo prenatal

Para fines prácticos, se considera que el desarrollo cerebral pasa por las siguientes etapas de las cuales la migración neuroblástica, la maduración cerebral, la sinaptogénesis y la muerte celular programada son las que mayor relevancia tienen en los mecanismos neurobiológicos involucrados en los trastornos neurológicos del desarrollo:

Etapas del Desarrollo Cerebral*

Diferenciación neuroepitelial
Migración celular
Diferenciación neuronal/glial
"Maduración celular"***
Sinaptogénesis**
Muerte celular programada y poda sináptica**
Mielinogénesis

* Estas etapas no se efectúan de manera sincrónica en todas las áreas; por ejemplo, en unas puede iniciar la migración y en otras la sinaptogénesis.

** Estas etapas se pueden considerar de "Organización".

Modificado de: Kolb B, Gibb R. Brain plasticity and behaviour in the developing brain. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry. 2011 Nov;20(4):265-76.

Una vez terminada la etapa de neurogénesis la población de células progenitoras neurales se dedica a formar los otros tipos de células no neuronales, que son también esenciales para el funcionamiento y la organización del cerebro: las células gliales (astrocitos, oligodendrocitos, células precursoras de oligodendrocitos, células endoteliales y del plexo coroides), la mayoría de las cuales se forman después del nacimiento.

La sinaptogénesis en la placa neocortical se inicia tempranamente (semana 18 post-concepcional) y alcanza la máxima densidad en la corteza prefrontal a los 15 meses post-partum, mucho después que en las cortezas primarias visual y auditiva. La máxima densidad de espinas dendríticas en las neuronas piramidales de la corteza prefrontal dorsoateral ocurre cerca del 7° año post-natal; después de esta edad hay un declive general en la densidad de las espinas que es indicativa de una eliminación de sinapsis hasta llegar al número de sinapsis de la corteza adulta que es de 164 trillones (Tang *et al.*, 2001). Sin embargo, en el cerebro del recién nacido existe un número semejante al del cerebro adulto, aumentando en número al máximo

entre los 1-2 años de edad (cerca de un 50% más que en el adulto), y decreciendo al iniciarse la poda sináptica (Huttenlocher, 1979; Petanjek *et al.*, 2011).

Es obvio que, al estar interconectadas todas las neuronas cerebrales, la cantidad de sinapsis es enorme, cerca de 620 mil billones de sinapsis en todo el encéfalo del humano adulto, con una gran variación en diferentes áreas y estructuras (Silbereis, J. C., *et al.*, 2016). Dicha cantidad de sinapsis es imposible de establecer en un programa genético, el cual solo ofrecería las guías generales de interconexión genéticamente preterminadas que orientarían a la formación de una gran cantidad de sinapsis en respuesta a estímulos ambientales y factores epigenéticos (Kolb, B., Gibb, R., 2011).

Desarrollo encefálico post-natal

El peso del recién nacido a término es de 3-5 kg. El cerebro pesa 317-421 gramos y la diferenciación de las células gliales se inicia poco antes del nacimiento, al igual que la mielinización, la cual continúa hasta la adolescencia tardía (corteza prefrontal). Desde el punto de vista de su crecimiento, en el primer año de vida el cerebro aumenta un 100% su volumen; a los 2 años de edad tiene el doble de conexiones que el adulto (Huttenlocher, P., 1979), en tanto que la superficie cerebral se incrementa un 115% a la misma edad. El espesor de la corteza logra el máximo a los 12 años de edad, aunque depende del área, ya que primero se desarrolla la corteza occipital y, al último, la frontal (Lyll, A.E., *et al.*, 2012), continuando su desarrollo hasta después de los 20 años (Arain, M., *et al.*, 2013; Luhman, H.J., *et al.*, 2022) y culminando con el cerebro adulto que se encuentra formado por 86 mil millones de neuronas y tiene un porcentaje semejante constituido por células no neuronales (glía, microglia, endotelio vascular) (Azevedo, F.A., *et al.*, 2009).

Por otra parte, el desarrollo de la corteza cerebral representa un hito importante en la evolución del cerebro de los vertebrados (DeFelipe, J., *et al.*, 2002). La corteza cerebral humana, la cual tiene el mayor volumen en proporción al resto del encéfalo, a pesar de que representa el 82% de la masa encefálica total solo contiene el 19% de sus neuronas (Azevedo, F. A., *et al.*,

2009; Herculano-Houzel, S., 2009; Herculano-Houzel, S., 2012); de ellas, el 80% son neuronas de proyección, glutamatérgicas (excitatorias) y el resto interneuronas GABAérgicas (DeFelipe, J., *et al.*, 2002). Las modificaciones en el desarrollo, la composición, la organización y los cambios plásticos en los circuitos corticales puede impactar de manera importante el funcionamiento cerebral, cognitivo y conductual. Si bien las características básicas de estos circuitos se encuentran genéticamente predeterminadas, se pueden modificar por factores extrínsecos ambientales — sustrato biológico del aprendizaje en el sentido más pedagógico, lo cual lleva a la modificación de una conducta.

Obviamente mantener el funcionamiento de toda esa enorme cantidad de neuronas y sinapsis es caro desde el punto de vista energético, por lo que el funcionamiento cerebral tiene un costo metabólico elevado. A pesar de que representa menos del 2% del peso corporal total, el cerebro recibe el 20-25% del gasto cardíaco y es responsable del 20% del consumo metabólico en reposo (Rolfe, D. F. S., Brown, G. C., 1997). De la misma manera, dado que las neuronas no tienen reservas metabólicas (grasas, carbohidratos), dependen del aporte energético circulatorio; la gran mayoría del consumo energético lo consumen las neuronas glutamatérgicas corticales de proyección para la generación de potenciales de acción y potenciales post-sinápticos. La mayor parte del elevado consumo energético requiere del desarrollo de códigos neurales y patrones de circuitos energéticamente eficientes. Con base en ese consumo energético, se considera que cerca del 15% de las neuronas cerebrales se encuentra simultáneamente activo en un momento determinado (Attwell y Laughlin, 2001; Magistretti y Allaman, 2015), por lo que es de esperar que los genes relacionados con el suministro y el metabolismo energéticos tengan un impacto en el mantenimiento de las descargas de alta frecuencia durante las tareas cognitivas. De hecho, la capacidad cognitiva se asocia con variaciones de varios genes que codifican reguladores de la función mitocondrial y la eficiencia energética como GPD2, NDUFS3, MTCH2 (NCBI Resource Coordinators, 2017; Savage *et al.*, 2018).

A diferencia de los grandes monos herbívoros (gorila, orangután) que deben alimentarse durante 12 horas diarias, tienen un intestino de cerca de 30 metros de longitud para absorber hasta la última molécula, el de-

sarrollo evolutivo de la corteza cerebral en nuestra especie se favoreció con una dieta omnívora y la utilización del fuego para cocinar. Esto permitió ahorrar las calorías invertidas en pre-digerir los alimentos, por lo que se pudo hacer frente a las demandas energéticas tan elevadas y derivó en el crecimiento cerebral, en particular de la corteza.

La identificación de las diferentes etapas del desarrollo cerebral ofrecían la idea de un enfoque determinista en el que se consideraba que estas etapas se desarrollaban de una manera rígida, programada; sin embargo, se ha encontrado que el desarrollo del cerebro es un proceso sumamente complejo que involucra múltiples factores que no actúan de manera aislada sino que es un proceso delicadamente orquestado, armonioso y muy complejo que recuerda el “telar encantado” de Sherrington, donde dichos factores se organizan para culminar con el desarrollo final de nuestro cerebro. No obstante, estos factores genéticos intrínsecos están sujetos a modulación por factores ambientales desde las primeras etapas *in utero*: “los genes contienen los planos de las proteínas requeridas para el desarrollo, el ambiente suministra la entrada (*input*) esencial que da forma e influencia la dirección de las redes neurales emergentes” (Jernigan, T. L., Stiles, J., 2017). Este enfoque es de gran relevancia para comprender las influencias positivas y negativas que pueden modificar el proceso de la organogénesis cerebral con implicaciones importantes para el desarrollo normal, desviaciones del mismo, y potenciales consecuencias para la posterior aparición de patologías psiquiátricas. Conforme se avanza en su conocimiento, se podrán comprender cómo ciertos eventos sesgan el desarrollo funcional hacia resultados adversos y, de esta manera, se pueden desarrollar estrategias que permitan evitar sus consecuencias negativas (Stiles, J., 2017; Holz, N. E., *et al.*, 2018). Además, el prolongado periodo de organogénesis, que requiere procesos reguladores altamente elaborados y precisos en diferentes momentos y en diferentes células y regiones, genera una mayor susceptibilidad, vulnerabilidad y sensibilidad a diferentes agentes externos cuyas consecuencias dependen de la etapa de desarrollo en la que actúan (por ejemplo, el ácido valproico puede provocar defectos de cierre de tubo neural o puede causar autismo, dependiendo de la dosis y el momento de administración), por lo que los modelos animales no pueden informar por completo el desarrollo cerebral humano, los mecanismos participantes en las alteraciones respon-

sables de los trastornos neurológicos del desarrollo o predecir, de manera confiable, la respuesta a potenciales compuestos terapéuticos. Esto se debe a la distancia evolutiva que nos separa de esas especies, ya que los elementos neuronales que forman los microcircuitos corticales básicos no se encuentran en otras especies o se encuentran modificados (De Felipe *et al.*, 2002).

El enorme avance en las funciones cognitivas superiores que caracteriza al cerebro humano se encuentra altamente asociado al incremento del tamaño y la conectividad de la corteza cerebral, resultante de los cambios evolutivos en los mecanismos del desarrollo cortical, lo que ha permitido las notables capacidades computacionales que se llevan a cabo en la corteza cerebral. (Vanderhaeghen, P., Polleux, F., 2023). Asimismo, el rápido desarrollo de la genómica evolutiva y la neurobiología del desarrollo han permitido la identificación de cambios genómicos que funcionan como modificadores específicos humanos del desarrollo cortical, los cuales influyen en la mayor parte de los aspectos de la neurogénesis desde el periodo de tiempo hasta la complejidad de la neurogénesis cortical hasta la sinaptogénesis y el ensamblado de circuitos corticales. Las mutaciones de estos modificadores específicos de humanos se asocian a TNS, lo que pone de relieve su importancia tanto en el desarrollo cerebral normal como en las consecuencias de dichas mutaciones.

La evolución de la corteza es crucial para el desarrollo de nuestras capacidades cognitivas. Las principales características de la evolución cortical incluyen un mayor número y una mayor conectividad y alteraciones de las propiedades morfoeléctricas de las neuronas corticales. Un gran progreso ha sido la identificación de “modificadores genéticos específicos de humanos” (HSGMs), algunos de los cuales están involucrados en dar forma a la arquitectura cortical (Zhao, H. T., Schmidt, E. R., 2024). Se han identificado múltiples HSGMs que contribuyen a la expansión cortical, principalmente modificando la neurogénesis y generando una maduración más lenta de las sinapsis corticales; también se han identificado las “human accelerated regions” (HARs), 49 segmentos del genoma notablemente diferentes en la especie humana como HARE 5, las duplicaciones específicas en humanos de los genes NOTCH2NL, ARGAP11B, CROCCP2, una sustitución específica de humanos en TKTL1, y la expresión alterada del gen CLOCK. Es de interés mencionar que varias líneas de evidencia sugieren que, como era

de esperar, el incremento en el desarrollo del número de neuronas impacta la función y la complejidad de los circuitos neuronales y el comportamiento. Esto se ha mostrado, por ejemplo, en los ratones transgénicos humanizados con ARHGAP11B o CLOCK, que muestran una mejor memoria y flexibilidad cognitiva, la cual es especial debido a una mayor conectividad sináptica en ratones CLOCK. Esto puede contribuir a mayores cambios en el circuitaje y la conducta. Otros factores recientemente descubiertos —los llamados “potenciadores ganados en humanos” (HGEs por sus siglas en inglés: human-gained enhancers), que son especialmente activos en el linaje humano y se ha demostrado que intervienen regulando la neurogénesis y la expansión cortical (de la Torre-Ubieta *et al.*, 2018).

Generalmente se considera que las sorprendentes habilidades cognitivas del humano se deben a la expansión cortical durante el curso de la evolución humana. Además de un número mayor de neuronas, la expansión de la corteza puede ser favorecida por adaptaciones de las propiedades de neuronas aisladas y sus circuitos locales, la cual puede variar en diferentes áreas de la corteza: la corteza supragranular muestra la expansión más prominente durante la evolución del cerebro humano. Las adaptaciones evolutivas, sobre todo en las neuronas piramidales que sufren las adaptaciones evolutivas en sus características, subyacen a la variabilidad en las capacidades cognitivas humanas (Galakhova, A. A., *et al.*, 2022)

Las características estructurales y fisiológicas de los circuitos neuronales se moldean extensamente por la genética, pero también son influenciados por *inputs* extrínsecos a través de varios mecanismos de plasticidad —una característica clave en el aprendizaje y en la adaptación—. El cerebro humano se caracteriza por un prolongado proceso de maduración tanto en el periodo prenatal como en el postnatal. Un ejemplo de este aspecto a nivel celular se muestra en la prolongada maduración de las neuronas de la corteza humana, proceso prolongado inclusive si se trasplantan a la corteza de ratón. Este prolongado periodo se debe a cambios en las vías transcripcionales, proteómicas y celulares, incluyendo la tasa metabólica mitocondrial, el recambio proteico, donde todos participan de manera fundamental en este tiempo más prolongado de maduración celular necesario para constituir el sustrato de nuestras capacidades cognitivas. Esto es el resultado de la evolución de características especializadas de la arquitectura cortical huma-

na gracias a la aparición de los “modificadores genéticos específicos de humanos” que desempeñan un papel fundamental en el desarrollo cortical, provocando que la maduración sináptica se efectúe de manera más lenta, con el consiguiente potencial para que la experiencia contribuya a la organización óptima de la corteza en desarrollo.

El desarrollo del cerebro en las primeras dos décadas de vida involucra incrementos tempranos del volumen de la sustancia gris, seguidos de su disminución en tanto que el volumen de la sustancia blanca se incrementa de manera progresiva. Esto significa que el importante crecimiento del cerebro desde la infancia, a diferencia de los demás órganos, no se debe a un número progresivamente mayor de sus células funcionales —neuronas—, sino al volumen cada vez mayor de sustancia blanca, esto es, de prolongaciones axonales. La disminución del espesor de la corteza cerebral en la adolescencia no se explica por la maduración de la sustancia blanca subyacente (Tamnes, C. K., *et al.*, 2010).

Como encontraron Mills *et al.* (2016), existe un desarrollo continuo del volumen intracraneal y del volumen cerebral en la adolescencia. El volumen de la sustancia gris es mayor en la niñez, disminuyendo de manera progresiva en la segunda década con una desaceleración en la tercera década de vida, en tanto que el volumen de la sustancia blanca cerebral aumenta hasta la adolescencia tardía antes de desacelerarse (Mills, K. L., *et al.*, 2016).

Eventos regresivos

De manera intuitiva, se considera que el crecimiento progresivo del cerebro desde el periodo neonatal hasta la edad adulta se debe a la generación de un número progresivamente mayor de neuronas, lo cual es una apreciación equivocada, ya que en la etapa de organización cerebral intervienen dos procesos importantes que resultan en la pérdida de componentes neurales: la muerte cerebral programada o apoptosis, que resulta en la pérdida de algo más del 50% de neuronas y células gliales, en especial en la corteza que puede llegar a un 70% en algunas regiones (Rabinowicz *et al.*, 1996), y la poda sináptica, en la que se “pierden” un porcentaje semejante de las conexiones establecidas. La pérdida neuronal es un evento que ocurre, prin-

cialmente, en la etapa pre-natal en tanto que la poda sináptica ocurre, sobre todo, en la etapa post-natal. Se considera que existe una competencia mal llamada “darwiniana” en la que las neuronas que primero establecen un contacto sináptico funcional y generan potenciales post-sinápticos reciben factores neurotróficos producidos por las neuronas post-sinápticas, las cuales tienen una cantidad limitada de los mismos por lo que las neuronas que no establecen oportunamente esas conexiones, o no las hacen funcionales, sufren apoptosis, lo que permite el desarrollo de circuitos neurales funcionales y/o pueden corregir errores en la producción o migración de neuronas (Buss, R. R., *et al.*, 2004). Esto explica la sobreproducción substancial y una reducción secundaria, sobre todo, en el último cuarto de la gestación. El mayor número de neuronas se logra a las 28 semanas de gestación y declina de manera progresiva en un 70% hasta el nacimiento, lo que implica que la muerte neuronal programada juega un papel principal en el desarrollo armónico temprano de la corteza humana (Rabinowicz, T., *et al.*, 1996).

La estabilización dependiente de actividad y la eliminación selectiva de las sinapsis inicialmente sobreproducidas es un mecanismo principal para generar una diversidad de conexiones neurales, más allá de su determinación genética. La mayor (hasta el doble o triple de sinapsis del adulto) y la más prolongada sobreproducción (hasta la tercera década) se describió para las neuronas piramidales asociativas de la capa IIIC en la corteza prefrontal dorsolateral. Por tanto, la mayor proporción de la extraordinariamente prolongada etapa de sobreproducción de espinas sinápticas es la marca representativa de los circuitos neurales en las áreas humanas de asociación de orden superior. Esto indica que los microcircuitos que procesan las funciones humanas cognitivas más complejas tienen el mayor nivel de plasticidad del desarrollo. Este hallazgo es la base para comprender el efecto del impacto ambiental sobre el desarrollo de las capacidades cognitivas más complejas específicas del humano, sus capacidades emocionales, así como aspectos fisiopatológicos del desarrollo ulterior de patologías como el autismo, la esquizofrenia, entre otras (Petanjek Z *et al.*, 2023).

Muchos de los genes identificados, que desempeñan un papel en el desarrollo del SNC, también contribuyen a la función sináptica, incluyendo la plasticidad. El funcionamiento del cerebro resulta de procesos altamente

dinámicos, dependientes de actividad que encienden y apagan switches, lo que conduce a cambios estructurales y funcionales que comprenden, a lo largo de la vida, la formación de nuevas sinapsis y dendritas, la eliminación de aquellas que no se utilizan, modificaciones en el citoesqueleto, la movilidad de receptores y el metabolismo energético. La capacidad cognitiva —y finalmente la inteligencia— dependerá de la eficiencia con la que las neuronas corticales regulan estos procesos, muchas veces modulados por influencias ambientales que llegan por los receptores sensoriales y sensitivos. La interacción de las neuronas con su ambiente constituye una función fundamental tanto en el neurodesarrollo como en la eficiencia del funcionamiento sináptico a lo largo de la vida, donde el funcionamiento óptimo del SNC también desempeña un papel en la fisiopatología de los TND, así como de otros padecimientos psiquiátricos, en especial la esquizofrenia.

Una gran cantidad de estudios científicos han iluminado el camino para comprender la arquitectura genética de los TDN, lo que permite comprender gran parte de su fisiopatología. Existe una abrumadora evidencia de que los TND son poligénicos —con muchos loci genéticos, cientos de diferentes con variantes genéticas, donde cada uno contribuye a una pequeña parte del riesgo. Aun conociendo la arquitectura genética de un TND, la comprensión completa requiere un conocimiento profundo de la arquitectura funcional —la manera en que los loci implicados impactan procesos reguladores que influyen la expresión de genes y la coordinación funcional de genes que controlan los procesos biológicos. En vista de que la arquitectura genética de los diferentes TND se sobreponen fuertemente debemos revalorar y refinar las arquitecturas diagnósticas utilizando estos genéticos y neurobiológicos fundamentales.

La plasticidad cerebral persiste a lo largo de la vida para diferentes funciones. Si se aprende una habilidad nueva, por ejemplo malabarismos, se observan cambios estructurales y selectivos pasajeros en las áreas cerebrales que se asocian con el procesamiento y el almacenamiento de movimientos visuales complejos (Draganski *et al.*, 2004). De la misma manera, la amputación del pulgar resulta en una reorganización cortical en la corteza somatosensitiva correspondiente, con una disminución de la zona de su representación cortical y extensión de la correspondiente a los otros dedos.

El volumen de la sustancia gris sufre cambios dramáticos a lo largo de la vida, como parte del desarrollo cerebral (Gogtay *et al.*, 2004). El aumento inicial en edades tempranas se sigue de un adelgazamiento sostenido cerca de la pubertad. Este cambio se debe a la sobreproducción de sinapsis en la niñez temprana y una mayor poda sináptica en la adolescencia y en el adulto joven (Bourgeois *et al.*, 1994). Más aún, diferentes áreas corticales tienen su propia cronología de maduración: las cortezas de asociación de orden superior maduran después de las cortezas de bajo orden somatosensitivas y visuales (Gogtay *et al.*, 2004). El espesor de la corteza se incrementa rápidamente entre el nacimiento y los 12 meses de edad, se estabiliza entre los 1 a 2 años con un espesor del 97% del adulto (Lyall *et al.*, 2014) y su espesor empieza a disminuir de los 4 años en adelante (Brown, T. T., *et al.*, 2012). El cerebro a los 2 años tiene 80% del volumen del adulto, duplicando el volumen de la sustancia gris cortical en el primer año de vida con un crecimiento más rápido en las cortezas de asociación que en las sensorimotoras (Gilmore, J. H., *et al.*, 2011). En ambos sexos existe un adelgazamiento acelerado en la adolescencia, con un menor adelgazamiento a mayor edad. Durante el segundo año las cortezas frontal y parietal se continúan desarrollando con mayor rapidez en la niñez y ocurre una desaceleración del adelgazamiento en la adultez joven (Zhou, D., *et al.*, 2015). El adelgazamiento en la adolescencia es más notorio en las cortezas frontal y occipital. En la corteza frontal se asocia a una mayor amplitud de surcos y la disminución del área cortical en tanto que en otros lóbulos se asocia a la expansión de la sustancia blanca. Tanto el espesor cortical como el área de superficie no se desarrollan de manera lineal, variando el patrón de acuerdo a las diferentes áreas corticales. Rockel *et al.* (1980) habían reportado que en todas las áreas corticales el número de neuronas en cada milímetro cuadrado de superficie era el mismo a pesar de las diferencias en espesor. Esto fue confirmado por Carlo y Stevens (2012), quienes, además, encontraron que la variación en espesor se debe principalmente al número de células gliales. Por otra parte, el conectoma de la sustancia blanca se encuentra maduro al nacimiento: la proporción de los tractos de sustancia blanca se encuentran establecidos antes del nacimiento y la mielinización de ellos ocurre rápidamente durante los primeros 2 años de vida (Gilmore, J. H., *et al.*, 2018); sin embargo, debe tomarse en cuenta la mielinización en la sustancia gris: el mayor

volumen ocurre en las áreas corticales con circuitos predeterminados, generalmente de proyección, motores y sensoriales que muestra un incremento continuo desde la adolescencia hasta la adultez temprana (22-35 años), cuando se presenta una desaceleración en tanto que un volumen menor de mielinización —no menos importante— ocurre en circuitos altamente plásticos que apoyan funciones complejas y tienen una trayectoria de desarrollo más prolongada (Kwon, D., *et al.*, 2020). En general, la mielinización en la sustancia gris es amplia y se correlaciona más significativamente con la edad que con la sustancia blanca, en especial en el lóbulo parietal, en tanto que la mielinización de la sustancia blanca está más relacionada con la edad en otros lóbulos (Corrigan, N. M., *et al.*, 2021). El proceso de mielinización cortical se estimula con la experiencia, los potenciales de acción aferentes estimulan los oligodendrocitos vecinos para facilitar la producción de mielina (Turner, R., 2019) lo que optimiza el funcionamiento cognitivo (Shaw, P., *et al.*, 2006).

Como consecuencia del incremento progresivo del volumen cortical, el aumento del número de células y la complejidad de sus funciones, se desarrollaron a través de la evolución de las circunvoluciones cerebrales, disposición estructural que permite optimizar la disposición arquitectónica cortical en un volumen craneal limitado, desde el periodo embriológico hasta la adultez. Además de los mecanismos moleculares genéticos involucrados en el desarrollo encefálico evolucionaron otros que intervienen en la migración y la organización, adecuándolas a la disposición arquitectónica necesaria de acuerdo a su lugar en la topografía de la corteza (Fernández, V., Borrell, V., 2023), ya que la formación de los pliegues que resultan en surcos/ circunvoluciones se disponen de acuerdo al soporte de la matriz extracelular y los programas definidos por diferentes vías de señalización, por lo que es de esperar que la mutación en algunas de ellas resultan en malformaciones corticales (Moffat, A., Schuurmans, C., 2024).

Los 2 primeros años de vida se caracterizan por un dinámico y rápido desarrollo cerebral, los cuales desempeñan un papel importante en el desarrollo cognitivo y son un periodo de riesgo para trastornos como el autismo, la esquizofrenia, entre otros. Es importante señalar el componente de heredabilidad en la circunvolución temporal superior que puede estar relacionada con la lateralización del lenguaje (Le Guen, Y. Y., *et al.*, 2017). Sin

embargo, también existe, desde la etapa prenatal, gran vulnerabilidad y riesgo de alteraciones en el desarrollo estructural y funcional del cerebro como consecuencias de circunstancias ambientales-familiares, como se verá más adelante. Algunos de estos factores son la privación sensorial y afectiva, el abuso verbal y físico por los padres, el abuso sexual, la violencia doméstica, entre otros, que se traducen en alteraciones estructurales en la porción anterior de la corteza del cíngulo, la corteza prefrontal dorsolateral y la orbitofrontal, el cuerpo calloso e hipocampo, con respuestas exageradas de la amígdala a expresiones faciales emocionales y la disminución de la anticipación a la recompensa en el estriado. Dichas alteraciones fueron inicialmente consideradas como causales de patologías psiquiátricas, pero se ha encontrado que corresponden a adaptaciones neurobiológicas para enfrentar el estrés, lo que ha generado nuevas investigaciones acerca del papel de los genes de riesgo involucrados así como el rol de los genes que ofrecen resiliencia con la posibilidad de intervención en la prevención de patologías del neurodesarrollo y otras patologías psiquiátricas de aparición más tardía en la vida (Teicher, M. H., y Samson, J. A., 2016).

Referencias

- Alemán-Gómez, Y., Janssen, J., Schnack, H., Balaban, E., Pina-Camacho, L., Alfaro-Almagro, F., Castro-Fornieles, J., Otero, S., Baeza, I., Moreno, D., Bargalló, N., Parellada, M., Arango, C., y Desco, M. (2013). The human cerebral cortex flattens during adolescence. *Journal of Neuroscience*, 33(38), 15004-15010. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1459-13.2013>
- Allman, J. M., Tetreault, N. A., Hakeem, A. Y., Manaye, K. F., Semendeferi, K., Erwin, J. M., Park, S., Goubert, V., y Hof, P. R. (2011). The von Economo neurons in the frontoinsular and anterior cingulate cortex. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1225, 59-71. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06011.x>
- Arain, M., Haque, M., Johal, L., Mathur, P., Nel, W., Rais, A., Sandhu, R., y Sharma, S. (2013). Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 449-461. <https://doi.org/10.2147/NDT.S39776>
- Azevedo, F. A., Carvalho, L. R., Grinberg, L. T., Farfel, J. M., Ferretti, R. E., Leite, R. E., Jacob Filho, W., Lent, R., y Herculano-Houzel, S. (2009). Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *Journal of Comparative Neurology*, 513(5), 532-541. <https://doi.org/10.1002/cne.21974>

- Buss, R. R., Sun, W., y Oppenheim, R. W. (2006). Adaptive roles of programmed cell death during nervous system development. *Annual Review of Neuroscience*, 29, 1-35. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112800>
- Cajal, S. R. (1995). *Histology of the nervous system of man and vertebrates*. Oxford University Press.
- Corrigan, N. M., Yarnykh, V. L., Hippe, D. S., Owen, J. P., Huber, E., Zhao, T. C., y Kuhl, P. K. (2021). Myelin development in cerebral gray and white matter during adolescence and late childhood. *NeuroImage*, 227, 117678. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117678>
- DeFelipe, J., Alonso-Nanclares, L., y Arellano, J. I. (2002). Microstructure of the neocortex: Comparative aspects. *Journal of Neurocytology*, 31(3-5), 299-316. <https://doi.org/10.1023/A:1024130211265>
- De la Torre-Ubieta, L., Stein, J. L., Won, H., Opland, C. K., Liang, D., Lu, D., & Geschwind, D. H. (2018). The dynamic landscape of open chromatin during human cortical neurogenesis. *Cell*, 172(1-2), 289-04.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.014>
- Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U., y May, A. (2004). Neuroplasticity: Changes in grey matter induced by training. *Nature*, 427, 311-312. <https://doi.org/10.1038/427311>
- Fernández, V., y Borrell, V. (2023). Developmental mechanisms of gyrification. *Current Opinion in Neurobiology*, 80, 102711. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2023.102711>
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., Nugent, T. F., Herman, D. H., Clasen, L. S., Toga, A. W., Rapoport, J. L., y Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 8174-8179. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402680101>
- Herculano-Houzel, S. (2009). The human brain in numbers: A linearly scaled-up primate brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3, 31. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.031.2009>
- Herculano-Houzel, S. (2012). The remarkable, yet not extraordinary, human brain as a scaled-up primate brain and its associated cost. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(Suppl 1), 10661-10668. <https://doi.org/10.1073/pnas.1201895109>
- Kolb, B., y Gibb, R. (2011). Brain plasticity and behaviour in the developing brain. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 20(4), 265-276
- Mills, K. L., Goddings, A. L., Herting, M. M., Meuwese, R., Blakemore, S. J., Crone, E. A., Dahl, R. E., Güroğlu, B., Raznahan, A., Sowell, E. R., y Tamnes, C. K. (2016). Structural brain development between childhood and adulthood: Convergence across four longitudinal samples. *NeuroImage*, 141, 273-281. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.07.044>
- Petanjek, Z., Judaš, M., Šimić, G., Rašin, M. R., Uylings, H. B., Rakic, P., y Kostović, I. (2011). Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(32), 13281-13286. <https://doi.org/10.1073/pnas.1105108108>

- Tamnes, C. K., Ostby, Y., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Due-Tønnessen, P., y Walhovd, K. B. (2010). Brain maturation in adolescence and young adulthood: Regional age-related changes in cortical thickness and white matter volume and microstructure. *Cerebral Cortex*, 20(3), 534-548. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp118>
- Teicher, M. H., y Samson, J. A. (2016). Annual research review: Enduring neurobiological effects of childhood abuse and neglect. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(3), 241-266. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12507>
- Vanderhaeghen, P., y Polleux, F. (2023). Developmental mechanisms underlying the evolution of human cortical circuits. *Nature Reviews Neuroscience*, 24(4), 213-232. <https://doi.org/10.1038/s41583-023-00675-z>
- Workman, A. D., Charvet, C. J., Clancy, B., Darlington, R. B., y Finlay, B. L. (2013). Modeling transformations of neurodevelopmental sequences across mammalian species. *Journal of Neuroscience*, 33(17), 7368-7383. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5746-12.2013>
- Zhou, D., Lebel, C., Treit, S., Evans, A., y Beaulieu, C. (2015). Accelerated longitudinal cortical thinning in adolescence. *NeuroImage*, 104, 138-145. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.10.005>