

# El Neurodesarrollo de los Niños Prematuros: Perspectivas

## Neurodevelopmental in premature infants: Perspectives

Hilda Paitanmala Montero.<sup>1</sup>

### RESUMEN

Se define el neurodesarrollo como un proceso adaptativo de desarrollo del sistema nervioso al medio ambiente, que tiene como base a la información genética. Tiene su máxima expresión durante los pocos primeros años de la vida y durante esta etapa crítica el cerebro tiene una neuroplasticidad fantástica donde las neuronas forman miles, millones de conexiones sinápticas que son el fundamento de la salud física y mental del ser humano. Cuando ocurre un nacimiento prematuro el niño se vuelve más vulnerable a los factores estresores del medioambiente: sondas, respiradores, oxígeno, luz, infecciones, medicamentos, etc. que comprometen su sistema nervioso en formación, produciéndose los trastornos del neurodesarrollo con mayor probabilidad. La investigación en Neurociencias ha aportado mucho en el conocimiento actual de estos procesos y también en el seguimiento de estos niños con programas de intervención temprana.

**Palabras clave:** neurodesarrollo, prematuro, plasticidad cerebral, intervención temprana.

### SUMMARY

The Neurodevelopmental is defined as an adaptive process of growth of nervous system to the environment, which has its base on the genetic information. It has its peak during the first few years of life and during this critical stage, the brain has a fantastic neuroplasticity where neurons make thousands, millions of synaptic connections that are the foundation of physical and mental health for human beings. When a premature birth occurs, the child becomes more vulnerable to environmental stress factors: tubes, respirators, oxygen, light, infections, drugs, etc. that compromise the nervous system training, producing a large possibility neurodevelopmental disorders. Neuroscience research has contributed much to the current understanding of these processes and also in monitoring these children with early intervention programs.

**Keywords:** neurodevelopmental, prematurity, brain plasticity, early intervention.

### INTRODUCCIÓN

El neurodesarrollo es el proceso de desarrollo del sistema nervioso, es un proceso adaptativo al medioambiente, que tiene como punto de partida a los genes; múltiples y variados genes que programan sincrónicamente todas las características definidas en nuestro genoma que, al interactuar con el medio ambiente, puede producir modificaciones

positivas o negativas sobre el neurodesarrollo.<sup>(1)</sup> En el siglo XVIII J. Heinrich Pestalozzi, pedagogo y pensador suizo realizó las primeras descripciones del desarrollo del niño presentándolo como un ser diferente al adulto, el concepto infancia recién se había acuñado. En el siglo XX se desarrolla la Pediatría en todas sus áreas, y a partir 1990 se empieza el estudio del desarrollo infantil desde la perspectiva de la Neurociencia y se comprende que el neurodesarrollo es el resultado de la interacción entre la genética y el medio ambiente expresado en el desarrollo cerebral del ser humano, en su inteligencia y en sus infinitas potencialidades. Son miles los genes que programan la diferenciación celular y tisular, los cambios estructurales y funcionales que experimenta el cerebro y que ahora pueden ser explicados por la Neurogenética, la Neuroembriología, la Neurofisiología y otras.<sup>(2)</sup>

### FUNDAMENTOS DEL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

**Bases biológicas:** Las fases críticas del desarrollo se sustentan en las bases biológicas del desarrollo del sistema nervioso. Al final del quinto mes de gestación se completa la proliferación neuronal tras alcanzar la asombrosa cifra de 100 millones de células nerviosas. Al final del primer semestre termina la migración neuronal, cuando las neuronas van de las zonas centrales a la periferia para formar la corteza cerebral. A partir del sexto

1. Médico Pediatra. Miembro del Comité de Ética de Investigación del H. Rebagliati de Essalud, Lima- Perú. Profesor Auxiliar de Pediatría de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima – Perú. Programa Doctoral de Neurociencias de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Correo electrónico: hpaitanmala@yahoo.com.

meses se producen las interconexiones neuronales, se van estableciendo los circuitos a través de las sinapsis, algunos persisten y otros desaparecen, por muerte programada o apoptosis, para dar paso a otros más complejos. Esta organización dura meses y continúa después del nacimiento. Finalmente, ocurre la mielinización, que comienza alrededor del nacimiento y se prolonga durante varios años. Las estructuras necesarias para la supervivencia están mielinizadas en los primeros años. Las estructuras para las funciones ejecutivas se mielinizan al final de la adolescencia y primeros años del adulto.<sup>(3)</sup>

**La organización cerebral.** Se rige por los siguientes principios: todas las regiones sensoriales y motoras primarias del cerebro, relacionadas funcionalmente se encuentran interconectadas por fibras de asociación y comisurales. Las áreas homólogas de ambos hemisferios se conectan a través de las fibras interhemisféricas. Esta interconectividad cerebral permite una interacción constante dentro de cada hemisferio y entre ambos hemisferios generando una respuesta global y dinámica. Existe una jerarquía neuroaxial, expresada porque la complejidad del procesamiento de la información es mayor a medida que es más cefálico. La lateralidad cerebral es un concepto que se expresa en 3 aspectos: simetría anatómica, especialización hemisférica (habla y lenguaje analítico en el hemisferio izquierdo; habilidad témporo-espacial, musical y emotividad en el hemisferio derecho). Hay una especialización estructural y funcional en la corteza cerebral, los sistemas sensitivos y motores poseen células especializadas que permiten un rápido procesamiento de la información y adecuación de la respuesta. Otra característica de la organización cerebral es que las redes neuronales tienen una distribución topográfica que permiten identificar áreas específicas: auditivas, visuales, motoras, etc.<sup>(4)</sup>

**Plasticidad cerebral.** Es la capacidad de reorganizar y modificar funciones adaptándose a los cambios internos y externos. La plasticidad inherente a las células cerebrales permite la reparación de circuitos corticales y la integración con otras áreas corticales para realizar funciones modificadas. La capacidad del cerebro para adaptarse a los cambios tiene implicancias en el aprendizaje. La plasticidad es mayor en los primeros años de vida y disminuye con la edad, este principio es básico para una intervención

temprana si se trata de recuperación funcional, pues en el niño el cerebro está en proceso madurativo, se establecen numerosas sinapsis y la mielinización es progresiva estableciendo así un periodo crítico de la plasticidad cerebral<sup>(4)</sup>. En el proceso de integración de la información una sola neurona puede integrar 10,000 a 15,000 conexiones procedentes de otras neuronas y/o células gliales. Si todo el cerebro cuenta con 100 millones de neuronas son posibles 1,000 billones de sinapsis. Las sinapsis que forman las dendritas y los axones no tienen una programación genética, el nivel de expresión de un gen dado puede estar determinado por las particularidades de la experiencia; la genética nos predispone a adaptarnos a la dinámica determinante del medio. La neurotransmisión primaria, que es de tipo eléctrico, es regulada por receptores ionotrópicos que tienen la propiedad de hacer a la neurona más o menos excitable; la neurotransmisión secundaria, de tipo químico, es regulada por receptores metabotrópicos: glutamérgicos que apertura los canales para el paso del ion sodio (excitatorio) y GABAérgicos que produce la apertura de los canales de cloro y disminuye el potencial sináptico, y “apaga” la neurona (inhibitorio). La dinámica entre la neurotransmisión primaria y la neurotransmisión secundaria es lo que determina la plasticidad sináptica o neuronal.<sup>(5)</sup> En estudios experimentales, se ha destacado el papel de las neurotrofinas: Factor de crecimiento nervioso (NGF), neurotrofina 3 (NT3) y Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) como promotoras de viabilidad y maduración neuronal así como de la proliferación de dendritas y sinapsis; pero todavía no se precisa su rol en la plasticidad neuronal ni en el desarrollo. La base fisiopatológica parte de la glia dañada que da señales para facilitar o inhibir el crecimiento axonal, el brote de dendritas, y la proliferación de células nerviosas madre remanentes en el área subgranular del hipocampo y las zonas ventricular y periventricular de los ventrículos laterales, adyacentes al núcleo estriado. Estas células son capaces de responder al daño con capacidades migratorias y reparadoras.<sup>(4)</sup>

### LA VULNERABILIDAD DEL CEREBRO DE LOS NIÑOS PREMATUROS:

En el siguiente cuadro se observan los períodos del desarrollo cerebral y el momento de la gestación en el que tienen lugar, pudiendo observarse los eventos que se comprometen con el nacimiento prematuro.<sup>(6)</sup>

### Esquema del Desarrollo Cerebral

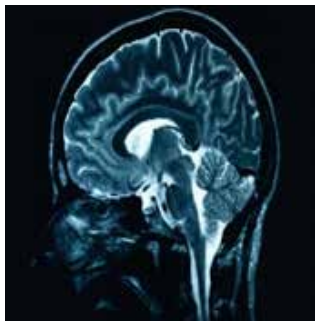
Inducciones dorsal y ventral	Semana 3 - 6
Polarización y segmentación embrionaria	Semana 3 - 8
Proliferación neuroblástica	Semana 4 - 16
Segmentación embrionaria y migración	Semana 8 - 24
Organización celular y sinaptogénesis	Semana 20 a vida posnatal
Selección sináptica y muerte celular programada	Semana 24 a vida posnatal
Mielinización	Semana 24 a vida posnatal

La Academia Americana de Pediatría en 2004, publicó resultados de un taller sobre seguimiento de niños de alto riesgo patrocinado por el National Institute of Child Health and Human Development y CDC. De allí se resume el siguiente cuadro de factores de riesgo más importantes.<sup>(6)</sup>

RIESGO	PREMATURO
Riesgo biológico	Peso de nacimiento <1,500 gramos Peso de nacimiento <1,000 gramos Ecografía cerebral anormal: hiperecogenicidad periventricular, hemorragia intraventricular (HIV) Enterocolitis necrotizante (NEC) Enfermedad pulmonar crónica Infecciones nosocomiales, sepsis, meningitis Bradicardia y apnea recurrente Gestación múltiple Anormalidad neurológica al alta
Intervenciones	Resucitación Esteroides post natales Ventilación de alta frecuencia, ventilación >7 días Uso prolongado de oxígeno Nutrición parenteral total Cirugía para NEC, ducto arterioso persistente y colocación de derivación ventrículo peritoneal
Social/ambiental	Madre adolescente Padres menores de edad Falta de cobertura de salud, Ausencia de cuidado prenatal Abuso de sustancias alcohol/tabaco Estrés ambiental.

El cerebro del recién nacido prematuro es vulnerable a los efectos nocivos de los problemas producto de su inmadurez: apnea, bradicardia, enfermedad pulmonar, infecciones y factores estresantes durante el manejo clínico neonatal, que lo afectan en un momento crítico de su neurodesarrollo y que se van manifestando como trastornos en los primeros años de vida y aún en etapas más tardías.<sup>(7)</sup> (fig.1)

Figura 1	
FACTORES/EVENTOS PREDISPONENTES A LA INJURIA CEREBRAL	
Regiones cerebrales Vulnerables	Problemas Médicos Primarios
Matriz germinal	Enfermedad pulmonar
Sustancia blanca periventricular	Apnea y bradicardia
Neuronas subcorticales	Nutrición
Ganglios basales/tálamo	Infecciones
Hipocampo	Medicaciones (esteroides)
	Hiperbilirrubinemia



## Ambienta

Estimulaciones nocivas frecuentes  
Sonidos excesivos  
Luz constante

Fig.1 Interacciones Potenciales entre Regiones vulnerables del cerebro del Recién Nacido de Muy bajo Peso de nacimiento, Problemas médicos y medicamentos, y entorno hospitalario, que afectan su neurodesarrollo. (J.M. Perlman. Clin Perinatol 29. 2002)

Los avances tecnológicos y los cuidados médicos en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) permiten la sobrevivencia de muchos niños con muy bajo peso al nacer (MBPN) y aún de algunos que están cercanos al límite de la viabilidad. Se ha descrito que muchos de estos niños salidos de alta de UCIN presentan problemas cognitivos y en la conducta a largo plazo; se estima que un 30 a 50% tiene bajo rendimiento escolar, 20 a 30% tiene déficit de atención e hiperactividad y 20 a 25% son afectados de trastornos psiquiátricos en la adolescencia.<sup>(7)</sup>

Las lesiones que comprometen la matriz germinal como la hemorragia intraventricular (HIV), periventricular y leucomalasia son la forma más común de daño cerebral y se van manifestando con alteraciones o trastornos del neurodesarrollo a lo largo de la vida del niño. Los trastornos del neurodesarrollo se caracterizan por una alteración en el crecimiento y desarrollo del cerebro asociadas a una disfunción cognitiva, neurológica y psiquiátrica. En la definición del trastorno del neurodesarrollo se considera un cambio en el patrón normal, no hay la secuencia esperada lo cual es anormal a cualquier edad; mientras que en el retardo o retraso del desarrollo hay una demora o lentitud en la adquisición de los hitos del desarrollo.<sup>(8)</sup>

## INTERVENCION TEMPRANA

El enfoque actual de las Neurociencias es sobre el desarrollo cognitivo social, la capacidad de aprender, la habilidad de adaptarse a los cambios y en muchos casos sobre la capacidad de resiliencia.

Las nuevas líneas de investigación amplían nuestro conocimiento sobre el rol del medioambiente en la formación de las redes neurales en etapas tempranas de la vida del niño. Si hay fallas en la nutrición, en el cuidado, en la estimulación y en la sensación de seguridad durante los años más críticos del desarrollo infantil el impacto sobre su vida y futuro es enorme.<sup>(9)</sup>

La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda aplicar, sistemáticamente, pruebas de tamizaje del neurodesarrollo para el oportuno diagnóstico y tratamiento, tomando en cuenta los factores de riesgo tanto biológicos como ambientales así como las preocupaciones de los padres sobre el desarrollo de sus hijos en cada visita de seguimiento.<sup>(10)</sup> Las pruebas de tamizaje son complementarias al examen neurológico y otros que el equipo de seguimiento contempla, su utilidad radica en la detección precoz de la alteración del neurodesarrollo. Las más importantes son Bailey III, CAT/CLAMS, Denver II, TEPSI, la escala de evaluación del desarrollo psicomotor (EEDP), siendo recomendable aplicarlos en edades claves como 9, 18 y 30 meses de edad (corregida). Se ha observado que los niños que reciben intervención temprana presentan, a largo plazo, una mejoría en el desempeño escolar, en el coeficiente intelectual y en su comportamiento social.<sup>(10)</sup>

No todas las UCIN tienen un programa completo de seguimiento, entonces es vital compartir información con la familia y con el equipo de atención primaria. Los programas de intervención en relación a la rehabilitación de niños con daño neurológico (factor de riesgo establecido) está dirigida a la intervención terciaria, que son de alto costo y requiere profesionales diversos: terapeutas, psicólogos, neurólogos, etc. Con un enfoque poblacional resulta interesante involucrar los servicios de atención primaria con la familia como núcleo fundamental. Los países desarrollados tienden a implementar modalidades mixtas e intersectoriales que incluye profesionales de la educación, familia y niño.<sup>(11)</sup>

Ahora, nosotros tenemos la oportunidad, en base al conocimiento científico, de plantear ideas prácticas para mejorar, ampliar y difundir programas integrales de intervención para los niños nacidos con alto riesgo y en general para todos los niños pequeños de nuestro país.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Artigas-Pallares J, Guitart M, Galvan -Vila E. Bases genéticas del neurodesarrollo. Rev. Neurol 2013; 56 (supl) S23-S34. Barcelona , España.
2. Pinto Fernando. Rev Chil Pediatr 2008;79 supl (1): 18-20
3. Artigas-Pallares J. Bases biológicas del neurodesarrollo. Rev. Neurol 2007; 44 (supl 3) s31-s34. Barcelona, España.
4. Hernández S, Mulas F, Mattos L. Plasticidad neuronal funcional. Rev. Neurol 2004;38 (S1) 38-68
5. Huttenlocher Peter R. Neural plasticity. The effects of environment on the development of the cerebral cortex. Harvard University Press. Cambridge, Massachusett, London England. 2002.
6. Guía para el seguimiento de los 3 primeros años de RN prematuros de muy bajo peso al nacer. Sociedad Iberoamericana de Neonatología. SIBEN. 2010.
7. Perlman Jeffrey M. Cognitive and behavioral deficit in premature graduates of intensive care. Clin Perinatology 2002. 29: 779-797
8. Capute A, Accardo P, Neurodevelopmental perspectives on developmental disabilities in Infancy and childhood. 2nd ed, vol 1. Paul Brokes 1996.
9. De Harm, Gunnar MR ed. Handbookde the developmentall neuroscience. New Gilford press 2009.
10. Romo-Pardo B, Liendo-Vallejos S, Vargas Lopez G, Rissoli Córdova A. Pruebas de tamizaje de Neurodesarrollo global para niños menores de 5 años validadas en Estados Unidos y Latinoamérica: Revisión Sistemática y Análisis comparativo. Bol Medp Infant Mex 2012; 696): 450-462
11. Lake A, Chan Margaret. Putting Science into practice for early child development. The Lancet, vol 385 may 9, 2015.