



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

REVISIÓN

Neurodesarrollo humano: un proceso de cambio continuo de un sistema abierto y sensible al contexto

Human neurodevelopment: A continuous change process of an open and context-sensitive system.

Jorge Förster^a✉, Isabel López^{b,c}.

^a Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río.

^b Departamento de Neurología Pediátrica, Clínica Las Condes.

^c Profesora Agregada, Programa Autismo, Departamento de Psiquiatría y Salud Mental Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 30 03 2022.

Aceptado: 10 06 2022.

Key words:

Neurodevelopment;
Brain Plasticity; Critical
Periods; Early Life Stress.

Palabras clave:

Neurodesarrollo;
Plasticidad Cerebral;
Períodos Críticos;
Experiencia Adversa En
La Infancia.

RESUMEN

Neurodesarrollo se define aquí como la secuencia ordenada y orquestada de cambios que experimenta nuestro sistema nervioso durante la vida que da lugar a la adquisición de nuevas y más complejas habilidades funcionales. Estos cambios resultan de procesos en que participan variables de la naturaleza/biológicas y de la crianza/ ambientales, en interacción recíproca y plástica. Tienen una base genética que interactúa recíprocamente con el ambiente a través de la experiencia y de la epigenética y ocurren en períodos críticos y períodos sensibles; la estructura del cerebro se construye a través de la experiencia y nunca es independiente de ella. El neurodesarrollo está basado en la plasticidad del sistema nervioso, la capacidad biológica, dinámica e inherente del sistema nervioso central (SNC) de experimentar cambios adaptativos estructurales y funcionales en respuesta a demandas del ambiente. Multiplicidad de factores ambientales afectan el neurodesarrollo: características del ambiente físico, adversidad temprana, estrés prenatal, nutrición, inmunidad; muchos de ellos relacionados con la pobreza. El cambio hacia una mirada sistémica del neurodesarrollo permite una comprensión integradora y avala la implementación de políticas que promuevan un desarrollo humano positivo y mayor justicia social.

ABSTRACT

Neurodevelopment is defined herein as the orderly and orchestrated sequence of changes that our nervous system undergoes during life that result in the acquisition of new and more complex functional abilities. These changes stem from processes involving all nature/biological and nurture/environmental variables in reciprocal and plastic interaction. They have a genetic basis that interacts reciprocally with the environment through experience and epigenetics and they occur during critical and sensitive periods; the structure of the brain is built through experience and is never independent of it. Neurodevelopment is based on the plasticity of the nervous system; the biological, dynamic and inherent capacity of the central nervous system to undergo structural and functional adaptive changes in response to environmental demands. A multiplicity of environmental factors affect neurodevelopment: characteristics of the physical environment, early adversity, prenatal stress, nutrition, immunity, many of them related to poverty. The shift towards a systemic view of neurodevelopment allows for an integrative understanding and supports the implementation of policies that promote positive human development and greater social justice.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: jorgeforster@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2022.06.001>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2021 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

“Lo único constante en la vida es el cambio”

Heráclito de Efeso (540 a.C. - 470 a.C.)

Hablamos de neurodesarrollo como un proceso ordenado y orquestado en que el cerebro va adquiriendo una organización crecientemente compleja que se manifiesta en nuevas habilidades funcionales, mejor funcionamiento adaptativo y finalmente en un desarrollo humano positivo. Se trata de un proceso continuo que se inicia con la concepción y termina con la muerte; sus etapas iniciales son muy aceleradas y siempre se está activando un código genético, modificado por el ambiente a través de la epigenética.

Vivir es experimentar sucesos consecutivos que modifican la vida. El inicio no fija el rumbo ni el resultado del desarrollo, pero claramente ejerce un impacto en ambos. El curso del desarrollo está gobernado por la interacción bidireccional o multidireccional recíproca de factores genéticos/biológicos y experiencias e influencias ambientales. Por lo tanto, la estabilidad del desarrollo y la predicción de cualquier característica es atribuible a la coacción de factores exógenos y endógenos. Las fuerzas biológicas generalmente tienden a reforzar la homeostasis en el individuo. La consistente red social en la que ocurre el desarrollo y la interacción entre lo individual y los procesos relacionales ambientales contribuyen y promueven su estabilidad y predicción. A diferencia de lo que parece a primera vista, el futuro no sería completamente aleatorio; la infancia presenta el papel y también prepara el escenario para el desarrollo del drama que sigue¹.

La investigación actual en genética proporciona información que contradice las ideas previas, el genoma no es una matriz inmutable, el ácido desoxirribonucleico (DNA, por sus siglas en inglés) puede sufrir cambios inducidos por el medio ambiente, sabemos de la regulación epigenética y de un epigenoma que regula la expresividad de los genes y que es heredable a través de la línea germinal. Entonces, durante el neurodesarrollo los procesos genéticos se integran a procesos de otros niveles de organización del organismo y las relaciones entre genes y contexto forman parte de la plasticidad del cambio individual².

La antigua controversia, naturaleza (genes, herencia, maduración) versus crianza (ambiente, experiencia, aprendizaje) (*“nature versus nurture”*), parte fundamental de la historia de las teorías de desarrollo infantil, ha quedado atrás. Los genes no operan en el vacío, ejercen su influencia sobre la conducta en un ambiente; del mismo modo, si no hubiese genes ni herencia, el ambiente no tendría un organismo sobre el cual influir³.

En consecuencia, hoy día priman teorías del desarrollo cuyo énfasis está en procesos en que participan todas las variables de la naturaleza/biológicas y de la crianza/ambientales en interacción recíproca y plástica, conceptualizando a los organismos vivos, y al

ser humano en particular, como agentes activos de su desarrollo y a cada estadio de desarrollo como un nivel de organización integrado en sí mismo⁴.

Existe acuerdo en que el neurodesarrollo reúne las siguientes características:

1. necesariamente implica cambio. Estos cambios pueden ser *transformacionales*, es decir incluir cambios morfológicos (maduracionales), o tratarse de cambios *variacionales* aquellos que apuntan al grado en que un cambio varía del estándar.

2. es no lineal, no aditivo, no continuo. Gran parte del neurodesarrollo consiste en habilidades organizadas jerárquicamente que se van combinando y sumando unas a otras, de modo que las características emergentes anteriores ejercen un impacto en aquellas de aparición posterior, sin embargo, los cambios de salida no son proporcionales a la entrada. La nueva organización exhibe características diferentes que no pueden explicarse o ser predichas a partir de las formas previas; la emergencia de la novedad corresponde a un cambio cualitativo que no es puramente aditivo.

3. es ordenado y secuencial. Los cambios tienen un carácter sucesivo; la secuencia en que ocurren es propia de la especie, pero su velocidad es individual. Se espera un paralelismo en la adquisición de habilidades en diversas áreas funcionales (motor, lenguaje, cognitivo, social-emocional, etc); la falta de este paralelismo, conocido como disociación del desarrollo estaría a la base de los trastornos del neurodesarrollo (TND)⁵.

4. tiene una dirección definida. Todo sistema ordenado presupone una orientación hacia una meta o estado final, y el neurodesarrollo tiende a fines específicos. Cuando describimos el curso de la adquisición del lenguaje, el lenguaje adulto será necesariamente el punto final hacia el que se mueve el desarrollo. El concepto de equifinalidad (es decir, que hay múltiples medios para lograr el mismo fin), aplica al neurodesarrollo en el sentido que si bien cada nivel de organización es una parte de la secuencia normativa que avanza hacia un fin establecido, existen múltiples medios o vías de acción para acceder a los diferentes niveles del sistema.

5. es relativamente permanente e irreversible. Los cambios transformacionales del neurodesarrollo no son circulares, transitorios o voluntariamente reversibles.

6. epigénesis y emergencia: a lo largo de la ontogenia el organismo avanza hacia niveles de complejidad organizacional crecientes, coordinando cada vez conductas más complejas, con la emergencia de características cualitativamente nuevas que definen estadios de desarrollo. Este movimiento hacia mayores niveles de complejidad ocurre por la relación multidireccional y recíproca de los factores involucrados^{2,4}.

A continuación, se revisan conceptos generales de relevancia para una mejor comprensión de los procesos que concurren al neurodesarrollo.

DESARROLLO CEREBRAL TEMPRANO

El cerebro humano pasa por etapas críticas de desarrollo desde el período embrionario hasta el final de la edad preescolar. Durante estos períodos, las neuronas nacen, migran a sus ubicaciones finales, se forman redes y luego se logra la sintonía fina de ellas a través de la apoptosis, la poda sináptica y la mielinización. Posteriormente ocurre maduración regional y desarrollo de áreas específicas que posibilitan la emergencia de funciones sensoriales, del lenguaje, y ulteriormente funciones cognitivas de orden superior, entre ellas la cognición social⁶.

Quizás las características más distintivas del ser humano en relación con su corteza cerebral son la expansión de la corteza prefrontal y de las cortezas de asociación parietal y temporal, y la aparición de áreas funcionales especializadas en lenguaje⁷. La arquitectura general del cerebro humano se logra durante los primeros seis meses de vida fetal, impulsada por fuertes influencias genéticas. El peso relativo de estas influencias genéticas disminuye durante el tercer trimestre de la gestación y cobra especial importancia el rol de los factores ambientales que influyen significativamente en las últimas fases del desarrollo cerebral prenatal y postnatal temprano. Por lo tanto, el desarrollo del cerebro humano es un proceso altamente complejo y orquestado que establece el marco para la cognición, el comportamiento y las emociones para el resto de la vida⁸.

Una de las características de la especie humana, que la diferencia de otros mamíferos placentarios y de otros primates, sus ancestros evolutivos más cercanos, es que son individuos altriciales al nacer. La altricialidad consiste en que nacen como individuos inmaduros e indefensos y altamente dependientes de su madre o cuidadores para sobrevivir porque todos los recursos energéticos deben ser proporcionados por este cuidador⁹. Este nacimiento inmaduro proporciona al cerebro humano ventajas y oportunidades y también desventajas. La gran ventaja es que el cerebro en desarrollo está interactuando permanentemente con el ambiente y está siendo modificado para adaptarse a éste. Por otra parte, facilita la oportunidad de generar un vínculo con su madre en una interacción estrecha en que cada uno de los integrantes de esta díada está moldeando el cerebro del otro. Por el contrario, la desventaja está en que este cerebro en desarrollo está expuesto a una serie de noxas ambientales que pueden ser deletéreas.

Los cambios de desarrollo que tienen lugar durante el primer año de vida son más dramáticos que los que ocurren en cualquier otra etapa de la vida humana. Los más notables implican cambios de

forma y capacidad del cuerpo; la complejidad del sistema nervioso central (SNC); el despertar de capacidades sensoriales y perceptivas; las crecientes habilidades para dar sentido, comprender y dominar cosas en el mundo; el logro de la comunicación; el surgimiento de características y estilos personales; y la formación de lazos sociales específicos. Sin embargo, esta primera etapa es solo una fase en la vida, puesto que el desarrollo físico, la madurez del SNC, las capacidades motoras, las habilidades perceptivas, las competencias cognitivas, el desarrollo de la personalidad y los estilos sociales también estarán moldeados por los cambios y las experiencias posteriores a la infancia¹⁰.

Aunque la estructura cerebral general se ha completado al nacer, el cerebro humano muestra cambios muy importantes en su desarrollo post natal temprano. Al año de vida el cerebro ha triplicado su peso de nacimiento. Esto ocurre por aumento relativo del tamaño de las neuronas a través del aumento del citoplasma, proliferación de la glía, sinaptogénesis (especialmente con gran desarrollo de los lóbulos frontales, adquisición única de la especie humana) y aumento de la vascularización cerebral. Antes de los seis años el peso cerebral se habrá cuadruplicado y adquirido aproximadamente el 90% de su volumen adulto sin embargo, el remodelamiento de la sustancia gris y blanca continúa hasta la tercera década de la vida¹¹.

Temprano en el desarrollo hay una sobreproducción de neuronas y células gliales, procesos neuronales y sinapsis, seguidos de una muerte programada de neuronas que tiene su *peak* durante la vida prenatal. La apoptosis en las poblaciones de células gliales tiene un curso de tiempo postnatal prolongado debido a la diferenciación de los precursores gliales.

Gran parte de la remodelación regresiva que se produce en el cerebro posnatal implica la eliminación o poda de procesos neuronales, es decir, procesos axonales y dendríticos, espinas y sinapsis. Entonces, el desarrollo anatómico y fisiológico desde la infancia a la edad adulta joven refleja una cascada compleja de cambios cíclicos de tipo progresivos (aditivos) y regresivos (sustractivos). Los primeros años de vida y especialmente los años preescolares pueden considerarse como un período de desarrollo generalmente dominado por procesos progresivos dinámicos y robustos, con énfasis en el crecimiento, la expansión, la construcción y la arborización de conexiones que luego serán podadas y afinadas a través de la maduración y de la experiencia⁶.

PLASTICIDAD CEREBRAL Y NEURODESARROLLO

La neuroplasticidad o plasticidad cerebral, se define como la capacidad biológica inherente del SNC de experimentar cambios adaptativos estructurales y funcionales en respuesta a demandas del ambiente. También se aplica a la capacidad de recuperarse de una lesión¹².

La plasticidad cerebral siempre es un proceso activo y está a la base del neurodesarrollo, siendo inseparable de él. Por regla general, hay tres mecanismos por los cuales la experiencia induce cambios en el cerebro. En primer lugar, existe un cambio anatómico dado por la capacidad de las sinapsis existentes para modificar su actividad generando brotes de nuevos axones o expandiendo la superficie dendrítica. Un segundo mecanismo es neuroquímico y se relaciona con la capacidad de una sinapsis existente para modificar su actividad aumentando la síntesis y liberación de neurotransmisores y mejorando la eficiencia en la transmisión del impulso nervioso. El tercer mecanismo es metabólico y está dado por las fluctuaciones en la actividad metabólica (p. ej., uso de glucosa u oxígeno) en el cerebro en respuesta a la experiencia.

La neuroplasticidad es un proceso codificado genéticamente, dependiente del tiempo y de la maduración secuencial, regulado por factores intrínsecos, propios de cada individuo, y por factores extrínsecos, el ambiente. Entonces, implica cambios fundamentales en la neurogénesis, migración de neuronas, formación de sinapsis y especialización de redes neuronales estructurales y funcionales que determinan la emergencia de cambios conductuales, los denominados hitos del desarrollo^{12,13}. Estos hitos son universales y propios de la especie; se adquieren en forma secuencial de modo que cada hito va construyendo el andamiaje para el siguiente. Las nuevas adquisiciones permiten adaptarse a un entorno, que está en constante cambio, a través del aprendizaje y la memoria.

Los cambios en la estructura cerebral requieren de un cierto equilibrio no demasiado rígido ni demasiado flexible entre la homeostasis y la producción de nuevas sinapsis y redes neuronales relativamente estables. En esta maleabilidad están involucrados factores genéticos, moleculares y celulares que influyen en la dinámica de las conexiones sinápticas y la formación de circuitos neuronales, determinando ganancia o pérdida de conductas o funciones¹⁴.

Sin embargo, esta maleabilidad tiene dos caras puesto que los cambios pueden ser tanto adaptativos como desadaptativos para el organismo. Cuando los mecanismos homeostáticos son eficientes podemos entender el rol de factores protectores frente a la adversidad, la resiliencia, en que el individuo sale fortalecido después de experimentar situaciones muy negativas, contribuyendo a su propio desarrollo y transformándose en agente de su propia vida. Esta capacidad de adaptarse positivamente a las condiciones de vida es un proceso dinámico que evoluciona con el tiempo y que implica un tipo de funcionamiento adaptativo que nos permite específicamente afrontar dificultades, recuperar un equilibrio perdido y usar esta experiencia como una oportunidad de crecimiento. Entonces, la resiliencia permite al individuo mantener la orientación hacia los propósitos existenciales a pesar de soportar adversidades y eventos estresantes¹⁵.

Esta plasticidad es moderada por diferencias genéticas individuales en relación con la sensibilidad a factores ambientales y la epigenética. Es así como el perfil epigenético de resiliencia resultante refleja la exposición a factores socioambientales que, junto con la estabilidad de influencias genéticas, permite la adaptación exitosa ante la adversidad y el mantenimiento de una buena salud mental¹⁶.

Pero el punto final de la plasticidad no siempre es beneficioso y puede conducir a resultados desadaptativos significativos dependiendo de la naturaleza y extensión del proceso neuropatológico, la etapa del neurodesarrollo en que ocurre y de la funcionalidad de los mecanismos homeostáticos del individuo. Recientemente se ha propuesto que los patrones de neuroplasticidad anormal serían centrales en la génesis de muchos trastornos pediátricos congénitos y adquiridos del SNC, como encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, parálisis cerebral, epilepsia y encefalopatías epilépticas, discapacidad intelectual (DI), trastornos del espectro autista (TEA) y trastornos neuropsiquiátricos como el trastorno por déficit de atención (TDAH) y esquizofrenia^{14,17}.

Este potencial de plasticidad ontogenética constituye una fortaleza de los seres humanos y es un elemento fundante de la diversidad, hoy reconceptualizada positivamente como manifestación de la variación natural entre humanos. Desde esta mirada, una fuerte corriente de pensamiento desafía hoy la idea que algunas condiciones como TEA, DI, TDAH, trastorno del desarrollo de la coordinación y trastorno bipolar entre otras, sean consideradas “trastornos” o “discapacidades”, planteando que se trata de diferentes formas de variación dentro de una diversidad de cerebros y mentes, es decir manifestaciones de la “variación natural” de la humanidad y no patologías¹⁸⁻²⁰. Una visión opuesta argumenta que la mayor morbimortalidad y la alta comorbilidad psiquiátrica de estas condiciones justifica mantener el término de trastorno, que permite un mejor manejo clínico preventivo²¹.

EPIGENÉTICA Y NEURODESARROLLO

El desarrollo neuronal requiere la orquestación de cambios dinámicos en la expresión génica para regular las decisiones sobre el destino celular. Existen múltiples etapas de regulación génica espacial y temporal para generar la diversidad de subtipos celulares que se aprecian en el cerebro adulto. Si bien este complejo proceso asociado a la expresión génica contribuye a la emergencia de características físicas y conductuales, la relación entre un gen específico y esas características es a menudo indirecta y compleja. La evidencia actual muestra que la expresión de los genes a lo largo de la vida de un individuo está regulada por su ambiente temprano. Esta regulación ocurre a través de un proceso denominado epigenética, que modifica la información transmitida por el DNA (a través del ácido ribonucleico mensajero (mRNA)) a lo largo de extensas escalas de tiempo, incluso multigeneracionales, variando la expresión génica a través de su

activación y desactivación²². Los mecanismos epigenéticos y su impacto en las diferentes etapas del neurodesarrollo se revisan en profundidad en otro artículo de este número²³.

PERÍODOS SENSIBLES Y PERÍODOS CRÍTICOS: VENTANAS DE OPORTUNIDAD

Los cambios a nivel cerebral, mediados por la acción del ambiente, pueden ocurrir en prácticamente cualquier punto del ciclo de vida, aunque con diversos grados de éxito. Aquellos períodos en que la acción del ambiente tiene un mayor impacto en la emergencia de nuevas conductas se han denominado períodos críticos y períodos sensibles y algunos dominios del comportamiento sólo puede adquirirse durante estos períodos¹⁴.

Los “períodos críticos” son menos frecuentes, corresponden a etapas cortas o breves y bien definidas, durante las cuales ocurre el desarrollo o cambio abrupto de un área particular del cerebro. Ejemplos de períodos críticos son el desarrollo de la visión binocular, en que la exposición de los ojos al estímulo luminoso desde el período neonatal inmediato es clave para desarrollar la visión, o el contacto temprano con humanos hablantes es crítico para el desarrollo de lenguaje²⁴.

Los “períodos sensibles” son más frecuentes, más prolongados y durante ellos hay adquisición gradual de funciones, que puede extenderse incluso por años. Ejemplos de ello son conductas como el aprendizaje y memoria, que dependen menos de la experiencia en un punto particular del desarrollo, y ocurren a lo largo de la vida²⁵. Independientemente de si hay o no un período crítico o sensible, la experiencia es responsable de los cambios que se producen en el cerebro, que a su vez determinan el perfil de comportamiento y desarrollo del organismo. Debido a que las distintas regiones cerebrales se desarrollan, organizan y son plenamente funcionales en momentos distintos, se requieren tipos específicos de experiencias para facilitar el desarrollo en cada región en su período de desarrollo. Ambos períodos se consideran “ventanas de oportunidad” durante las cuales se requieren estímulos y experiencias específicas para promover el crecimiento sináptico “dependiente de uso”. Ocurren en etapas de alta sinaptogénesis y se relacionan con la plasticidad cerebral¹⁴.

NEURODESARROLLO Y DIMORFISMO SEXUAL CEREBRAL

La diferenciación cerebral dependiente del sexo ha sido detectada en todos los niveles de organización: morfológico, neuroquímico y funcionales, y se ha demostrado que está controlada principalmente por diferencias entre los sexos en los niveles hormonales de esteroides gonadales, específicamente testosterona, durante el desarrollo pre y perinatal²⁶.

Los estudios de resonancia magnética del desarrollo del cerebro humano han mostrado grandes diferencias en la velocidad de desarrollo del cerebro en los dos sexos. Es así como el cerebro femenino alcanza su volumen total a los 11 años, mientras que el masculino lo logra a los 15 años. Pero también existen diferencias cerebrales anatómicas entre los dos sexos ampliamente documentadas. Por ejemplo, en el cerebro adulto, las mujeres tienen mayores volúmenes en la corteza prefrontal dorso lateral y los hombres en la corteza orbitofrontal^{27,28}. En la adquisición de habilidades de neurodesarrollo también existen muchos ejemplos de diferencias entre sexos. Por ejemplo, las niñas en promedio alcanzan un *plateau* en su desarrollo motor más tempranamente, sus movimientos se verían más coordinados porque se acompañan de menos movimientos asociados (sincinesias). Estas diferencias cerebrales, tanto anatómicas como funcionales, podrían relacionarse con mayor proporción masculina de varios trastornos del neurodesarrollo. Del mismo modo, algunos trastornos psiquiátricos, muestran diferencias de frecuencia según sexo. Se ha postulado que la exposición prenatal a testosterona contribuiría a la presentación de TEA, trastorno obsesivo compulsivo y síndrome de Tourette y ser protectora contra los trastornos alimentarios²⁷.

FACTORES DEL AMBIENTE Y NEURODESARROLLO

En la vida intrauterina y en el primer año de vida el cerebro en desarrollo es altamente vulnerable y está expuesto a factores ambientales que determinan cambios permanentes en su estructura y funcionamiento a través de modificaciones epigenéticas. Así como el cerebro en desarrollo puede modificar su volumen, su microestructura y conectividad por factores ambientales adversos, también es posible que experiencias tempranas positivas beneficien el neurodesarrollo infantil y sean capaces de revertir los efectos deletéreos de la adversidad.

Estudios muestran que los estilos de crianza temprana desempeñan un papel crítico en el desarrollo de los sistemas cerebrales relacionados con la afiliación y el apego, de forma tal que predicen el funcionamiento conductual del niño en el mediano plazo y producen beneficios psicosociales perdurables; abriendo una posible vía para la prevención en niños de alto riesgo²⁹.

Entonces la experiencia durante el desarrollo temprano tiene un poderoso efecto sobre la función cerebral y explica las diferencias individuales que pueden contribuir a disfunciones conductuales y a la patología mental infantil. La interacción permanente entre los genes y el ambiente explican en gran medida la varianza en las diferencias individuales de las personas.

Los efectos ambientales adversos más documentados incluyen uso materno de tabaco, depresión materna, índice de masa corporal materna, peso de nacimiento del recién nacido, edad gestacional y orden de nacimiento³⁰.

1. Ambiente físico y neurodesarrollo

El ambiente físico puede afectar el neurodesarrollo en forma directa o a través de los cuidadores adultos. Se ha reportado el efecto negativo que tiene los contaminantes ambientales (alérgenos, productos químicos que se encuentran en productos de limpieza, subproductos de combustión y materiales de construcción) y tóxicos ambientales (plomo, metilmercurio, otros metales pesados, solventes y pesticidas). También dentro del ambiente físico ha sido estudiado el rol que juega la contaminación acústica, la calidad de la iluminación en guarderías y escuelas y la ventilación evaluada a través de mediciones de concentración de monóxido de carbono³¹. Las condiciones de vivienda y hacinamiento y la calidad del vecindario también impactan negativamente.

Se conoce poco del efecto sumatorio o acumulativo de estos factores, pero la exposición del niño a un ambiente físico poco propicio no es por azar. Los niños de bajo nivel socio económico o que viven en pobreza están desproporcionadamente expuestos a ambientes físicos y condiciones sociales sub-óptimas, que impactan negativamente en su neurodesarrollo^{31,32}.

2. Adversidad temprana y neurodesarrollo

En los últimos años ha surgido una extensa literatura sobre la adversidad infantil y el neurodesarrollo. Definimos como adversidad al estar expuesto a experiencias que representan una desviación del entorno esperado y requieren adaptación importante por parte del niño. Incluyen pobreza crónica, abuso sexual, exposición a violencia, privación ambiental, abandono, entre otras.

Los estudios existentes han revelado alteraciones en la estructura y función de los circuitos fronto-amigdalianos y de la red de prominencia en niños expuestos a amenazas y de la red frontoparietal en niños expuestos a privaciones. Después de la amenaza se observa consistentemente una reducción en el volumen del hipocampo, mientras que después de la privación se ha encontrado con mayor frecuencia alteraciones de la función fronto-estriatal. La heterogeneidad de las experiencias de adversidad determina que no se produzca un patrón único de alteraciones del neurodesarrollo. Existen evidencias aún inconsistentes que apuntan a un patrón de neurodesarrollo acelerado en niños expuestos a la adversidad³³.

Por otra parte, el crecimiento fetal, influido por factores maternos, placentarios y genéticos, ha sido estudiado y propuesto como marcador de adversidad. El retraso de crecimiento intrauterino ha sido asociado con microcefalia, retraso psicomotor y riesgo aumentado de problemas de salud mental del niño. Dentro de los factores maternos responsables se ha señalado la edad materna, estatus socioeconómico, salud materna, nutrición y uso de sustancias durante el embarazo. Al respecto está ampliamente estudiada la exposición prenatal al cannabis y se ha descrito varias manifestaciones aberrantes tales como respuestas de sobresalto exageradas y mala habituación a nuevos estímulos. Durante la

adolescencia estos niños presentan hiperactividad, falta de atención y deterioro ejecutivo. Algunos autores han propuesto que la exposición al cannabis en momentos clave del desarrollo influiría en los efectos de drogas ingeridas a futuro y aumentaría la susceptibilidad a adicciones³⁴.

La disfunción placentaria puede determinar un bajo aporte de nutrientes provocando una restricción del crecimiento fetal y un menor aporte de oxígeno al cerebro fetal que se expresa en un menor volumen cerebral³⁵.

Pero no todas las noxas perinatales ejercen su acción a través de retardo del crecimiento fetal. Un ejemplo es la exposición a nicotina y a las toxinas presentes en el tabaco que modifican la expresión génica relativa de genes involucrados en la organización cerebral, afectando la migración neuronal y la mielinización y por consiguiente la estructura y función cerebrales, sin afectar el peso fetal. Se ha relacionado el uso prenatal de tabaco con disminución del rendimiento cognitivo y motor, TDAH, desarrollo mental alterado, mayor riesgo de depresión, trastorno bipolar y adicciones de la descendencia³⁶.

3. Estrés prenatal y neurodesarrollo

La investigación acerca de cuidados prenatales muestra que "el útero puede ser más importante que el hogar" con respecto a los resultados de salud de la descendencia, pero también ha sido ampliamente estudiado el rol que juega el estrés psicológico de la embarazada y la salud mental materna en el neurodesarrollo³⁷. Se han investigado factores como muerte de un familiar, exposición a desastres naturales, actos de terrorismo, guerras y factores de estrés crónico tales como pobreza, falta de vivienda, criminalidad, desempleo, hacinamiento, racismo y discriminación. Todos ellos afectan la duración del embarazo y el peso de nacimiento. En un estudio coreano de repercusión del estrés laboral en el neurodesarrollo infantil se concluyó que los varones son más susceptibles a factores de estrés psicosocial³⁸.

El estrés tóxico, entendido como una activación intensa, frecuente o prolongada de los sistemas de respuesta al estrés frente a una situación de magnitud mayor de adversidad o amenaza, es de alto riesgo para el neurodesarrollo en los primeros años de vida. Una revisión amplia sobre el tema concluye que "el estrés tóxico y las experiencias adversas a las que está expuesto el feto y el niño o niña durante sus primeros años de vida cambian la arquitectura de su cerebro, lo que tiene consecuencias a nivel físico, psicológico y neurocognitivo para él o ella, incluso en el largo plazo. Las madres que viven en condiciones de pobreza y privación son más propensas a experimentar estos trastornos y tienen menos redes para contrarrestar sus efectos"³⁹.

Otro factor muy estudiado ha sido el estado emocional de la madre durante el embarazo. La ansiedad materna produce un au-

mento del cortisol circulante. Una mayor exposición fetal a cortisol determina cambios permanentes en la estructura cerebral fetal que influyen en su neurodesarrollo. Se altera la conectividad entre la amígdala cerebral y la corteza prefrontal y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal incrementándose el riesgo de problemas conductuales y de salud mental futuros⁴⁰.

4. Nutrición y neurodesarrollo

El cerebro en desarrollo tiene necesidades nutricionales únicas, ya que requiere de una gran cantidad de energía en relación con otros órganos. La glucosa es la gran fuente de energía cerebral y, asociada a otros nutrientes, tiene un rol básico en la formación y eliminación de sinapsis. Para esta función el cerebro adulto utiliza el 10-12% del consumo total de glucosa. El cerebro infantil, en algunas etapas, usa el 30%. Aproximadamente a los 10 años de edad, el cerebro del niño representa el 5-10% de toda la masa corporal, consume 1,5 veces más oxígeno por gramo de tejido que el cerebro adulto y representa hasta el 50% de la tasa metabólica basal total del cuerpo⁴¹. La glucosa y los nutrientes afectan la neuroanatomía, la neuroquímica y la neurofisiología y, por consiguiente, el funcionamiento neuronal a través del ciclo vital y sus distintas fases.

Todos los nutrientes son importantes para el desarrollo estructural y funcional del cerebro, pero los que apoyan el metabolismo energético y función mitocondrial, los carbohidratos, las proteínas y las grasas son de particular importancia. Se han evidenciado mecanismos epigenéticos para los efectos a largo plazo de algunos nutrientes en los genes que regulan la función cerebral adulta. Algunos nutrientes tales como proteínas, hierro, zinc, cobre y colina afectan particularmente la función de los neurotransmisores⁴². También los nutrientes afectan el potencial electrofisiológico de las neuronas a través de sus efectos sobre la tasa metabólica. El potencial eléctrico generado por las neuronas es un proceso que consume mucha energía y depende de que las mitocondrias generen cantidades adecuadas de adenosín trifosfato (ATP). Por lo tanto, los nutrientes que respaldan el metabolismo oxidativo y glucolítico tienen una gran demanda en el cerebro en desarrollo e incluyen glucosa, proteínas, hierro y zinc⁴³.

Dentro de los factores nutricionales estudiados está el déficit materno de vitamina B12, producto de dietas vegetarianas estrictas o de hipoclorhidria, que determina malabsorción de esta vitamina y depleción de ella. La mayoría son reportes de casos. El neonato nace con reservas hepáticas limitadas (especialmente si la ingesta de su madre embarazada fue muy pobre) y si recibe alimentación con leche materna exclusiva va a experimentar una hipomielinización cerebral con detención y regresión de su desarrollo psicomotor a partir de los 2 meses de vida⁴⁴.

La vulnerabilidad del cerebro en relación un déficit de nutrientes depende de la interacción de dos factores: en qué momento de la vida ocurre el déficit y cuánto es el requerimiento de nutrientes

en regiones específicas del cerebro. Por lo tanto, los déficits de nutrientes no suelen mostrar un efecto de comportamiento cerebral tipo o único porque pueden tener efectos globales (p. ej., proteína, energía, yodo) o regionales (p. ej., hierro) en el cerebro⁴⁵.

5. Inmunidad y neurodesarrollo

En la vida intrauterina el neurodesarrollo fetal está profundamente moldeado por factores sistémicos como la inmunidad materna y procesos locales en la interfaz inmune materno-fetal. El propio feto expresa una diversa gama de factores inmunológicos desde las primeras etapas de desarrollo. El sistema inmune es un participante crítico en la fisiología normal del embarazo y alteraciones de la inmunidad materna debido a infecciones durante este período se han relacionado cada vez más con una amplia gama de patología neuropsiquiátrica que se manifiestan mucho más tarde en la vida posnatal⁴⁶. El interés en la relación entre la inmunidad materna y el neurodesarrollo fetal explica las numerosas publicaciones disponibles de estudios epidemiológicos que relacionan las infecciones durante el embarazo con enfermedades neurológicas y psiquiátricas en la descendencia. Un buen ejemplo es la epidemia de rubéola de 1964 en los Estados Unidos que produjo una tasa extremadamente alta de autismo en niños expuestos a esta infección *in utero*⁴⁷.

CONCLUSIONES

Hemos revisado algunos conceptos acerca de neurodesarrollo, describiendo en forma sucinta las aproximaciones actuales y los principales factores endógenos y exógenos involucrados. El cambio de mirada desde modelos deterministas y escindidos hacia una perspectiva relacional sistémica, en que las personas se entienden y se definen en relación y como parte constituyente del contexto en que están insertas, a la vez que en relación recíproca con las otras partes y el sistema global, en que factores biológicos y ambientales coactúan, contribuye a una nueva y promisoría comprensión de procesos como períodos críticos y sensibles, neuroplasticidad, trayectorias de desarrollo, diversidad y variabilidad inter e intra individual.

El objetivo actual de las ciencias del desarrollo es dar cuenta acerca de cuáles sistemas de relaciones individuos/contexto alteran el curso del desarrollo de todos los individuos, como también especificar qué características, de qué individuos deberían integrarse con qué características de la ecología del desarrollo humano y en qué puntos de la ontogenia para producir instancias de cambios positivos en el comportamiento y desarrollo. El conocimiento generado alrededor de algunos de estos sistemas de relación como es el caso del estrés prenatal es un ejemplo claro de lo anterior. Un desafío relevante es estrechar las distancias entre los científicos y los tomadores de decisiones y hacer operativo este conocimiento en programas y políticas públicas para promover un desarrollo humano positivo y mayor justicia social para las personas, familias y comunidades.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bornstein MH. Human infancy...and the rest of the lifespan. *Annu Rev Psychol.* 2014;65:121-58. doi: 10.1146/annurev-psych-120710-100359.
- Salinas RD, Connolly DR, Song H. Invited Review: Epigenetics in neurodevelopment. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2020;46(1):6-27. doi: 10.1111/nan.12608.
- Overton WF. Processes, relations and Relational-Developmental-Systems. En: Overton WF, Molenaar PCM (Eds.). *Theory and Method. Volume 1 of the Handbook of child psychology and developmental science.* (7th ed.). Hoboken, NJ: Wiley. 2015:9-62.
- Lerner R, Herschberg R, Hilliard L, Johnson S. Concepts and Theories of Human Development. En: Bornstein MH, Lamb ME (Eds.). *Developmental Science. An Advanced Textbook.* (7th ed) Psychology Press. Taylor and Francis. 2015:3-4
- Illingworth RS. Normal Development. En: Illingworth RS, Nair MKC, Russell P (Eds.), *Illingworth's The Development of the Infant and Young Child: Normal and Abnormal.* Elsevier. 2012: 92-137.
- Brown TT, Jernigan TL. Brain development during the preschool years. *Neuropsychol Rev.* 2012;22(4):313-333. doi: 10.1007/s11065-012-9214-1.
- Striedter GF. Précis of principles of brain evolution. *Behav Brain Sci.* 2006;29(1):1-12; discussion 12-36. doi: 10.1017/S0140525X06009010.
- Vasung L, Abaci Turk E, Ferradal SL, Sutin J, Stout JN, Ahtam B, et al. Exploring early human brain development with structural and physiological neuroimaging. *Neuroimage.* 2019;187:226-254. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.07.041.
- Sherwood CC, Gómez-Robles A. Brain plasticity and human evolution. *Annu Rev Anthropol.* 2017;46: 399-419. doi: 10.1146/annurev-anthro-102215-100009
- Halfon N, Shulman E, Hochstein M. Brain Development in Early Childhood. En: Halfon N, et al (Eds.). *Building Community Systems for Young Children.* Los Angeles, CA: UCLA Center for Healthier Children, Families and Communities. 2001:1-26.
- Lenroot RK, Giedd JN. Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006;30(6):718-729. doi: 10.1016/j.neubiorev.2006.06.001.
- von Bernhardi R, Bernhardi LE, Eugén J. What Is Neural Plasticity? *Adv Exp Med Biol.* 2017;1015:1-15. doi: 10.1007/978-3-319-62817-2_1.
- Mateos-Aparicio P, Rodríguez-Moreno A. The Impact of Studying Brain Plasticity. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:66. doi: 10.3389/fncel.2019.00066.
- Ismail FY, Fatemi A, Johnston MV. Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017;21(1):23-48. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.07.007.
- Sisto A, Vicinanza F, Campanozzi LL, Ricci G, Tartaglini D, Tambone V. Towards a Transversal Definition of Psychological Resilience: A Literature Review. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(11):745. doi: 10.3390/medicina55110745.
- Smeeth D, Beck S, Karam EG, Pluess M. The role of epigenetics in psychological resilience. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(7):620-629. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30515-0.
- Johnston MV. Clinical disorders of brain plasticity. *Brain Dev.* 2004;26(2):73-80. doi: 10.1016/S0387-7604(03)00102-5.
- Baron-Cohen S. Editorial Perspective: Neurodiversity - a revolutionary concept for autism and psychiatry. *J Child Psychol Psychiatry.* 2017;58(6):744-747. doi: 10.1111/jcpp.12703.
- Chapman R. Neurodiversity and the Social Ecology of Mental Functions. *Perspect Psychol Sci.* 2021;16(6):1360-1372. doi: 10.1177/1745691620959833.
- Pellicano E, den Houting J. Annual Research Review: Shifting from 'normal science' to neurodiversity in autism science. *J Child Psychol Psychiatry.* 2022;63(4):381-396. doi: 10.1111/jcpp.13534.
- Catalá-López F, Hutton B, Page MJ, Driver JA, Ridao M, Alonso-Arroyo A, et al. Mortality in Persons With Autism Spectrum Disorder or Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2022;176(4):e216401. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.6401.
- Meng S, Zhou H, Feng Z, Xu Z, Tang Y, Wu M. Epigenetics in Neurodevelopment: Emerging Role of Circular RNA. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:327. doi: 10.3389/fncel.2019.00327.
- Legüe M. Relevancia de los mecanismos epigenéticos en el neurodesarrollo normal y consecuencias de sus perturbaciones. *Rev Med Clin Las Condes.* 2022;33(4): 347-357
- Cisneros-Franco JM, Voss P, Thomas ME, de Villers-Sidani E. Critical periods of brain development. *Handb Clin Neurol.* 2020;173:75-88. doi: 10.1016/B978-0-444-64150-2.00009-5.
- Zeanah CH, Gunnar MR, McCall RB, Kreppner JM, Fox NA. Sensitive Periods. *Monogr Soc Res Child Dev.* 2011;76(4):147-162. doi: 10.1111/j.1540-5834.2011.00631.x.
- Chung WC, Auger AP. Gender differences in neurodevelopment and epigenetics. *Pflugers Arch.* 2013;465(5):573-584. doi: 10.1007/s00424-013-1258-4.
- Hines M. Gender development and the human brain. *Annu Rev Neurosci.* 2011;34:69-88. doi: 10.1146/annurev-neuro-061010-113654.
- Kolb B, Gibb R. Brain plasticity and behaviour in the developing brain. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011;20(4):265-276.
- Valadez EA, Tottenham N, Tabachnick AR, Dozier M. Early Parenting Intervention Effects on Brain Responses to Maternal Cues Among High-Risk Children. *Am J Psychiatry.* 2020;177(9):818-826. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20010011.
- Evans GW. Child development and the physical environment. *Annu Rev Psychol.* 2006;57:423-451. doi: 10.1146/annurev-psych.57.102904.190057.
- Wehby GL, McCarthy AM. Economic gradients in early child neurodevelopment: a multi-country study. *Soc Sci Med.* 2013;78:86-95. doi: 10.1016/j.socscimed.2012.11.038.
- McLaughlin KA, Weissman D, Bitrán D. Childhood Adversity and Neural Development: A Systematic Review. *Annu Rev Dev Psychol.* 2019;1:277-312. doi: 10.1146/annurev-devpsych-121318-084950.
- Miguel PM, Pereira LO, Silveira PP, Meaney MJ. Early environmental influences on the development of children's brain structure and function. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(10):1127-1133. doi: 10.1111/dmnc.14182.
- Farrelly AM, Vlachou S. Effects of Cannabinoid Exposure during Neurodevelopment on Future Effects of Drugs of Abuse: A Preclinical Perspective. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):9989. doi: 10.3390/ijms22189989.
- Baschat AA. Neurodevelopment after fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):136-142. doi: 10.1159/000353631.

36. Wehby GL, Prater K, McCarthy AM, Castilla EE, Murray JC. The Impact of Maternal Smoking during Pregnancy on Early Child Neurodevelopment. *J Hum Cap.* 2011;5(2):207-254. doi: 10.1086/660885.
37. Walsh K, McCormack CA, Webster R, Pinto A, Lee S, Feng T, et al. Maternal prenatal stress phenotypes associate with fetal neurodevelopment and birth outcomes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(48):23996-24005. doi: 10.1073/pnas.1905890116.
38. Kim E, Park H, Hong YC, Ha M, Kim Y, Lee BE, et al. Effect of maternal job strain during pregnancy on infant neurodevelopment by gender at 6 and 12 months: Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. *Ann Occup Environ Med.* 2015;27:8. doi: 10.1186/s40557-015-0059-y.
39. Aguirre E, Abufhele M, Aguirre R. Estrés prenatal y sus efectos. *Fundamentos para la intervención temprana en neuroprotección infantil. Estud Públicos.* 2016; 144:7-29. Disponible en: https://www.cepchile.cl/cep/site/artic/20170113/asocfile/20170113095631/rev144_eaguirre_otros.pdf
40. National Scientific Council on the Developing Child. Excessive Stress Disrupts the Architecture of the Developing Brain: Working Paper 3. Updated Edition. 2005/2014. Disponible en: http://developingchild.harvard.edu/wp-content/uploads/2005/05/Stress_Disrupts_Architecture_Developing_Brain-1.pdf.
41. Goyal MS, Iannotti LL, Raichle ME. Brain Nutrition: A Life Span Approach. *Annu Rev Nutr.* 2018;38:381-399. doi: 10.1146/annurev-nutr-082117-051652.
42. González HF, Visentin S. Micronutrients and neurodevelopment: An update. *Arch Argent Pediatr.* 2016;114(6):570-575. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2016.eng.570.
43. Georgieff MK, Ramel SE, Cusick SE. Nutritional influences on brain development. *Acta Paediatr.* 2018;107(8):1310-1321. doi: 10.1111/apa.14287.
44. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev.* 2008;66(5):250-255. doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00031.x.
45. Cohen Kadosh K, Muhandi L, Parikh P, Basso M, Jan Mohamed HJ, Prawitasari T, et al. Nutritional Support of Neurodevelopment and Cognitive Function in Infants and Young Children-An Update and Novel Insights. *Nutrients.* 2021;13(1):199. doi: 10.3390/nu13010199.
46. Lu-Culligan A, Iwasaki A. The Role of Immune Factors in Shaping Fetal Neurodevelopment. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2020;36:441-468. doi: 10.1146/annurev-cellbio-021120-033518.
47. Ganguli S, Chavali PL. Intrauterine Viral Infections: Impact of Inflammation on Fetal Neurodevelopment. *Front Neurosci.* 2021;15:771557. doi: 10.3389/fnins.2021.771557.