



- ◆ Trabajo realizado por el equipo de la Biblioteca Digital de CEU-Universidad San Pablo
- ◆ Me comprometo a utilizar esta copia privada sin finalidad lucrativa, para fines de investigación y docencia, de acuerdo con el art. 37 de la M.T.R.L.P.I. (Modificación del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual del 7 julio del 2006)

Maduración del sistema nervioso central en el período fetal y posnatal

El desarrollo del sistema nervioso central (SNC) durante *la primera mitad de la gestación* está dominado por la multiplicación y migración celular; es el periodo de la histogénesis, o desarrollo del tejido neuronal. *La segunda mitad del embarazo* se caracteriza por el crecimiento y diferenciación celular; es la fase de organización que continúa durante mucho tiempo después del nacimiento. En el cerebro anterior se produce un crecimiento extraordinario, desproporcionado; este fenómeno se llama *encefalización*, característica de la especie humana.

MULTIPLICACIÓN Y MIGRACIÓN

PROLIFERACIÓN NEURONAL Y GLIAL

La proliferación neuronal y glial es rápida entre el 2.º y 4.º mes de gestación; tiene lugar a partir del epéndimo del ventrículo embrionario, en forma de unidades de proliferación. Las células gliales adquieren una *disposición radial*, que servirá de guía a la migración neuronal; forman una membrana glial en la zona subpial, que limitará la excursión neuronal. Cualquier acontecimiento que influya sobre el número, la diferenciación y la disposición de la glia tendrá consecuencias sobre la migración y la organización del tejido neuronal y sobre la mielinización. *La patología glial precoz* puede tener consecuencias graves sobre todos los acontecimientos posteriores de la maduración cerebral.

MIGRACIÓN NEURONAL

Se hace en forma de radios de rueda, a nivel de los hemisferios cerebrales y del cerebelo. Las neuronas emigran siguiendo la disposición radial de las células gliales colocadas previamente. Un grupo de neuronas de la zona ventricular de proliferación parará su migración para formar una estructura subcortical (o placa subcortical). Esta zona será atravesada posteriormente por las neuronas de la placa cortical. Las neuronas más jóvenes emigran cada vez más lejos hacia la superficie, estableciendo así las máximas conexiones entre ellas, y formarán la placa cortical que se organizará más tarde en corteza laminar.

La migración se termina entre las 20 y 24 semanas; el capital neuronal está entonces fijado definitivamente.

ESTRUCTURAS TRANSITORIAS

La zona germinativa y la placa subcortical son formaciones transitorias ligadas a una etapa del desarrollo cerebral.

ZONA GERMINATIVA O «MATRIZ GERMINAL»

La zona germinativa (ZG) o «matriz germinal» es una masa celular situada alrededor y en el interior de los ventrículos laterales (fig. 8-1); es voluminosa desde la 10.^a semana de gestación y todavía lo es a las 26 semanas. Disminuye luego de forma muy evidente, es muy delgada hacia las 32 a 33 semanas y prácticamente invisible a las 40 semanas. La naturaleza y el destino de las células que la constituyen es aún discutido: se trata o bien de un residuo ontogénico productor de neuronas que morirán rápidamente en el mismo sitio o un poco más lejos, o bien un lugar de producción de células gliales; éste sería el lugar de formación de los oligodendrocitos, que producirán más tarde la mielina y quizás también el lugar de producción de los astrocitos, que migrarán a la superficie de la corteza hemisférica. El lecho vascular de la zona germinativa se desarrolla a partir de las 21 a 24 semanas y se caracteriza por una red capilar muy densa (v. cap. 2), situación que justifica la frecuencia de hemorragias.

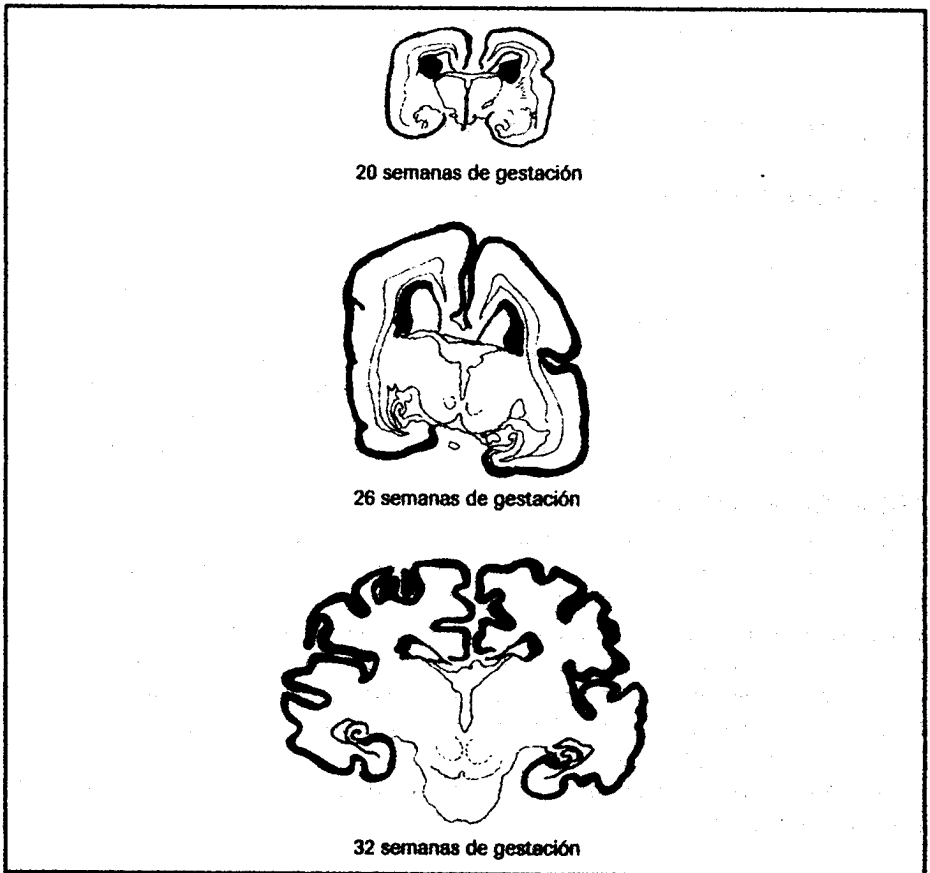


FIG. 8-1 Evolución de la zona germinativa (ZG) durante la vida fetal. Cortes frontales del cerebro a nivel del III ventrículo a las 20, 26 y 32 semanas de gestación. La ZG está representada en negro; se puede apreciar el volumen en relación con las otras estructuras hemisféricas que se forman. (De Feess-Higgins y Larroche, 1987.)

PLACA SUBCORTICAL O «SUBPLACA»

La placa subcortical (PSC) es la zona inmediatamente subcortical de la sustancia blanca. Las neuronas de la PSC, lo acabamos de ver, están en su lugar antes de la migración de las neuronas que constituirán la corteza; se diferenciarán rápidamente y se desarrollarán *receptores transitorios* para neurotransmisores y factores de crecimiento. La actividad de estas neuronas, ya presentes a las 15 semanas, es máxima de las 22 a las 34 semanas; luego, la muerte neuronal programada (apoptosis) entra en funcionamiento: el 90 % de las neuronas de la PSC habrán desaparecido a los 6 meses de vida posnatal, habiendo ejercido una función de organización para el desarrollo de las futuras conexiones y estructuras definitivas.

DIFERENCIACIÓN CELULAR, ORGANIZACIÓN

ORGANIZACIÓN LAMINAR DE LA CORTEZA, ROTACIÓN Y SURCOS

La organización laminar de la corteza (v. fig. 1-3) comienza al final de la migración neuronal. Cada neurona emite ramificaciones dendríticas y axonales. Paralelamente a estas modificaciones morfológicas, aparece el sistema de transmisión sináptica. Esta maduración varía según la topografía: en el hombre, el desarrollo dendrítico se encuentra primero a nivel del tálamo y del tronco cerebral, y luego a nivel de las regiones corticales.

La rotación y la aparición de los surcos acompañan la formación de la corteza. El aspecto liso de la superficie de los hemisferios es fisiológico hasta las 20 o 22 semanas, como se ha podido constatar en la figura 8-1; en el 3.^{er} trimestre la rotación se acelera para «alcanzar su lugar». Durante la laminación cortical, la corteza «externa», superficial, crece más rápida que la corteza interna, por lo que se crean las circunvoluciones de la superficie abovedada del manto cortical. Las etapas de la rotación son precisas y permiten describir los aspectos característicos de cada edad gestacional.

DESARROLLO SINÁPTICO

La actividad máxima del desarrollo sináptico es posnatal, en particular durante los 2 primeros años. Continúa con un programa variable según las regiones: por ejemplo, para la formación reticulada, existe un pico de las 34 a las 36 semanas gestacionales que después del nacimiento disminuye rápidamente; para el sistema visual, el pico es de los 2 a 4 meses posnatales, con una densidad máxima alcanzada a los 8 meses.

El cerebro humano pesa alrededor de 350 g al nacer y continúa creciendo rápidamente. Lo esencial del crecimiento cefálico posnatal se realiza durante los 3 a 4 primeros años, en relación con el aumento del tamaño de las neuronas y el desarrollo de las conexiones sinápticas.

PROGRAMA DE MUERTE CELULAR Y ELIMINACIÓN SELECTIVA DE LAS PROLONGACIONES Y SINAPSIS

Alrededor de la mitad de las neuronas morirán antes de la fase final de diferenciación celular, con variaciones regionales; es un proceso programado por el genoma. La función de este programa de muerte celular parece doble: un mejor ajuste cuantitativo de las conexiones entre poblaciones de neuronas y eliminación de las proyecciones aberrantes o incorrectas, es decir, un *afinamiento del sistema de conexión sináptica*. Se

completa con un programa de eliminación selectiva de las prolongaciones y sinapsis, o programa de estabilización sináptica.

Lo esencial de estos acontecimientos es *posnatal* durante los primeros meses. Es verosímil que los fenómenos de *plasticidad* sean los más activos en este estado del desarrollo y que esta posibilidad disminuirá al terminar este período «regresivo» fisiológico. En caso de lesión cerebral puede suponerse que el programa de muerte celular y reducción sináptica puede ajustarse para asegurar, tanto como sea posible, el mantenimiento del capital celular.

PROLIFERACIÓN Y DIFERENCIACIÓN GLIAL

Las células gliales son 10 veces más numerosas que las neuronas. La proliferación es muy precoz y puede persistir sin límite de edad en el lugar de la migración. Las células inmaduras se diferencian en astrocitos y oligodendrocitos (el tejido glial se ha descrito en el cap. 1).

ANGIOGÉNESIS Y BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

Los primeros vasos proceden del plexo meningeo en el transcurso del 2.º mes de gestación, penetran en forma de radios de rueda en dirección a los ventrículos y alcanzan la zona germinativa hacia la 15.ª semana. La proliferación del árbol vascular es particularmente activa durante la fase de proliferación neuronal. A partir del 4.º a 5.º mes forman las ramas que van horizontalmente hacia la corteza de dentro afuera. Los vasos están constituidos primero por una simple pared endotelial; luego, la túnica muscular se desarrolla, pero no aparece en ciertas zonas, como la zona germinativa, que persiste particularmente vulnerable a las oscilaciones bruscas hemodinámicas (v. cap. 2)

La barrera hematoencefálica se desarrolla muy pronto y progresivamente en la vida fetal; las células endoteliales de los capilares cerebrales adquieren características particulares que limitan los intercambios y esto se da probablemente por inducción a partir de los astrocitos. En efecto, muy pronto envían sus prolongaciones a contactar con los vasos, para formar la barrera hematoencefálica (v. cap. 1), barrera que contribuye a la protección de las neuronas contra las sustancias contenidas en el plasma, dejando penetrar así los metabolitos indispensables.

MIELINIZACIÓN

NOCIÓN DE PROGRAMA MADURATIVO ESPECÍFICO

La mielinización se ha descrito en el capítulo 1 como un fenómeno esencial para la rapidez de conducción del impulso nervioso. El conjunto de los axones mielinizados forma un tejido blanco nacarado; es la sustancia blanca, el cableado. Toda lesión de los oligodendrocitos desencadenará un defecto de mielinización.

La mielinización no se realiza en el mismo momento para todas las estructuras cerebrales, sino que *sigue un programa particular para cada estructura*. Es un proceso dinámico que para ciertas estructuras continúa hasta la edad adulta. De manera general, las estructuras arcaicas tienen una maduración más precoz y más rápida que las más recientes en la especie humana. Aunque existe todavía un gran desconocimiento

en la relación mielinización-función, el programa de mielinización es un índice cómodo para definir la maduración de un sistema cerebral.

PROGRAMA DE MIELINIZACIÓN DE LOS SISTEMAS MOTORES SUPERIOR E INFERIOR

La organización central compleja de la función motriz ha sido tratada en el capítulo 5. Sin embargo, se ha propuesto a los clínicos una aproximación pragmática simplista como guía para la interpretación del desarrollo normal y de las anomalías neuromotoras. Este esquema (fig. 8-2) se basa en la oposición entre tronco cerebral (A) y hemisferios cerebrales (B), los cuales constituyen, con sus fascículos descendentes, los sistemas subcorticospinal (A) y corticospinal (B). Estos dos sistemas, como se ha visto en el capítulo 5, son funcionalmente distintos. El sistema subcortical (A) tiene,

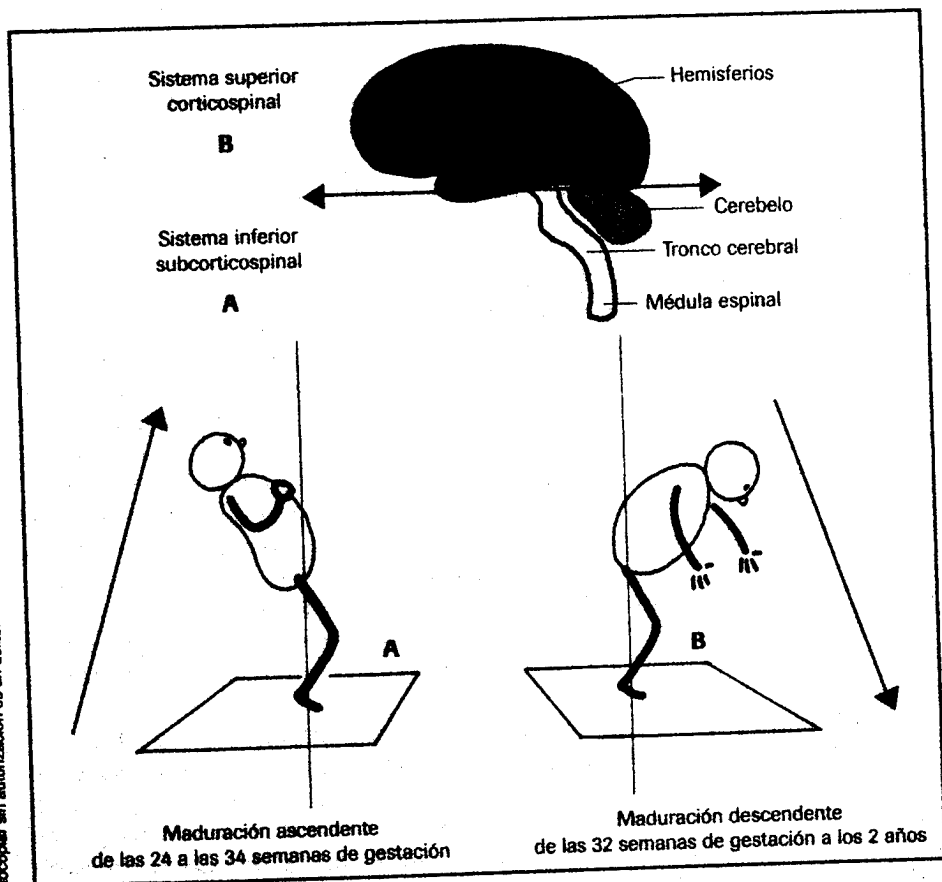


FIG. 8-2 *Mielinización del sistema motor central.* En el sistema subcorticospinal (A), que sale del tronco cerebral, la mielinización es precoz (24 a 34 semanas de gestación) y sigue una dirección ascendente hacia los núcleos de origen. En el sistema corticospinal (B), que sale de la corteza hemisférica, la mielinización es más tardía (32 semanas de gestación), más prolongada (2 años) y sigue una dirección descendente.

como función principal, el mantenimiento de la postura, la función antigravitatoria; en consecuencia, el tono de los músculos extensores proximales de los miembros inferiores y de los músculos del eje corporal. El *sistema cortical* (B) contribuye al control del tono postural mediante el equilibrio de las influencias inhibitoras o excitadoras sobre la motoneurona. Modera las reacciones posturales en hiperextensión; tiene una función predominante en la motricidad fina voluntaria, en particular, en la ejecución de los movimientos independientes de los dedos, la precisión y la rapidez de la manipulación.

Ahora bien, estos dos sistemas tienen un proceso de mielinización distinto: difieren a la vez en la cronología y la dirección de su maduración. El sistema subcorticoespinal se mieliniza precozmente, entre las 24 y 34 semanas de gestación, y esta mielinización progresa en dirección ascendente hacia el tronco cerebral. El sistema corticoespinal se mieliniza más tarde, entre las 32 semanas de gestación y los 2 años (después más lentamente), y en dirección descendente, hacia la médula espinal.

En conclusión, ya que estos dos sistemas no tienen ni la misma función ni la misma cronología madurativa, el clínico podrá seguir las etapas de la maduración examinando la función neuromotora. En efecto, un control neuromotor de tipo arcaico predomina durante la vida fetal; luego le sucede la fase de encefalización, últimos meses de gestación y primeros años de vida. Entre las dos, la fase de transición de 3 meses aproximadamente (desde 6 semanas antes hasta 6 después del término de 40 semanas), es de un gran interés, ya que será posible seguir la *«adquisición del poder» del sistema superior* semanalmente, yendo de una motricidad refleja a la «melodía motriz» propia de cada individuo.

MADURACIÓN DE OTRAS FUNCIONES APARTE DE LAS SENSORIOMOTORAS Y SENSORIALES

Ocurre lo mismo que para las otras funciones cerebrales, con un programa específico de maduración para cada una de ellas. Así, el cerebro «visceral», que controla todas las funciones vitales, tiene una maduración precoz, como la motricidad de tipo «inferior». Esto permite comprender sobre qué funciones se apoya la neurología fetal: motricidad de tipo reflejo (del tronco, de los miembros, de los dedos, de los ojos, de la boca), reactividad sensorial (p. ej., vibroacústica), ciclo vigilia-sueño, funciones cardíacas y respiratorias. Estos elementos forman parte de la valoración de la vitalidad fetal; su valor predictivo, sin embargo, no puede dirigirse más que al tronco cerebral y no al conjunto del cerebro, aún demasiado inmaduro para ser valorado.

La vida de relación, la interacción con el entorno, las primeras manifestaciones del control motor superior, predicen de forma más precisa el nivel óptimo cerebral a nivel hemisférico.

En cuanto a las funciones mentales superiores, habrá que esperar, ya que la maduración es más tardía y más lenta. Los sistemas asociativos a nivel cortical y subcortical se desarrollarán muy lentamente, con conexiones cada vez más complejas. La eficiencia (rapidez de funcionamiento), los automatismos y la memoria aumentarán con estas conexiones. Habrá que esperar, por tanto, que la maduración sea suficiente para verificar útilmente las funciones mentales superiores: se sabe que no pueden ser valoradas de forma precisa hasta los 8 o 9 años.

En conclusión, resumir los fenómenos madurativos en el transcurso de la vida fetal es una empresa arriesgada, en un capítulo en plena evolución. Sin embargo, no hay que olvidar que:

— Durante la vida fetal existen estructuras transitorias, la zona germinativa y la placa subcortical, con una función fundamental en la organización cerebral; estas formaciones están muy vascularizadas, son muy activas y, por tanto, muy sensibles a la hipoxia. Las lesiones a este nivel no producirán alteraciones anatómicas, ya que las mismas estructuras desaparecen, pero serán probablemente responsables a largo plazo de una desorganización profunda de la función cerebral.

— El calendario madurativo no está formado por una sucesión de fenómenos independientes, sino más bien por acontecimientos en cascada donde cada anomalía podrá repercutir en la etapa siguiente.