

# Efectos de la dieta restringida sobre la mielinización cerebral

Dr. Alfonso Escobar\*  
Dra. Cristina Aruffo\*\*

Un componente básico del tejido nervioso en el hombre y en los vertebrados es la mielina que forma parte de la sustancia blanca cerebral conocida desde que se iniciaron los estudios anatómicos. El término mielina introducido por Virchow<sup>37</sup> es poco preciso ya que quiere decir "médula" e implica un material localizado centralmente. Correspondió a Fernández-Morán<sup>17</sup> y Sjöstrand<sup>34</sup> demostrar por primera vez la estructura laminar de la vaina de mielina que recubre los axones. En 1954, Geren,<sup>21</sup> gracias a la posibilidad de obtener cortes ultrafinos, describió las características ultraestructurales de la mielina, y su relación inequívoca con la célula de Schwann en el sistema nervioso periférico (SNP) y con el oligodendrocito en el sistema nervioso central (SNC), tal y como lo habían señalado los estudios con microscopía de luz desde los tiempos de Key y Retzius,<sup>25</sup> hasta Río Hortega y Penfield.<sup>28</sup>

La vaina de mielina envuelve al axón por medio de una doble membrana constituida por prolongaciones del citoplasma de la célula de Schwann o del oligodendrocito. Cada célula generadora proporciona mielina para un segmento del axón y queda libre de mielina un espacio (nudo de Ranvier) entre cada segmento.<sup>5,20,23,32,29</sup>

Es sabido desde el siglo pasado que la mielina es una estructura muy bien organiza-

da; sin embargo, no fue sino hasta 1930 en que se<sup>27</sup> estableció que la mielina estaba constituida por una serie de capas alternas de lípidos y de proteínas, que vistas al microscopio electrónico se ven como una serie de líneas oscuras (proteínas) alternadas con líneas más claras (lípidos) separadas por un espacio.

Posteriormente los estudios de Geren<sup>21</sup> con cortes muy finos, dieron luz sobre los detalles morfológicos de la mielinogénesis. Antes de ocurrir la mielinización de un axón, éste se encuentra en una invaginación de la célula de Schwann (mesaxón) en el SNP, la que posteriormente se va a enrollar alrededor del axón. Las superficies citoplásmicas se condensan y dan lugar a la compacta vaina de mielina, de ahí que se considere al mesaxón como la subunidad de mielina más pequeña. En resumen, la vaina de mielina periférica no es más que una extensión de la célula de Schwann.

En el SNC, la mielina es una estructura espiral similar a la mielina periférica con un mesaxón interno y otro externo que termina en una formación de citoplasma glial. Otra diferencia morfológica entre la vaina de mielina periférica y la central, señalada por Bunge,<sup>4</sup> es que un oligodendrocito es capaz de mielinizar a más de un axón. Como ejemplo de esto tenemos los datos proporcionados por Davison y Peters<sup>9</sup> según los cuales en el nervio óptico de la rata un oligodendrocito mieliniza aproximadamente 42 axones distintos.

El proceso mediante el cual se forman las vainas de mielina ya sea en el SNC o en el SNP no se conoce aún del todo; sin embargo, está bien establecido que una vez que la

\* Instituto de Investigaciones Biomédicas, Depto. de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Delegación Coyoacán, 04510 México, D.F.

\*\* Instituto Nacional de Neurología, Depto. de Patología, S.S.A. Insurgentes Sur 3877, Delegación Tlalpan, 14000 México, D.F.

mielina se ha formado ésta se mantiene estable a pesar de que los lípidos que la constituyen se renueven periódicamente.<sup>8</sup>

Un cerebro humano de 1500 g puede llegar a tener 120 g de mielina la cual está constituida por un 70-85 por ciento de lípidos y por un 15-30 por ciento de proteínas.<sup>7</sup> La porción de la mielina constituida por lípidos contiene predominantemente colesterol, fosfolípidos, cerebrósidos, y esfingomielina entre otros, de los cuales se puede decir que ninguno es un lípido específico de la mielina. Sin embargo, se sabe que el cerebrósido es el lípido más típico de la mielina.<sup>20,26,27,22,25</sup>

Las proteínas de la mielina no han sido bien estudiadas, pero se sabe que en el SNC hay tres tipos de proteínas principales con un patrón electroforético distinto del que presentan las proteínas del SNP, por lo que es evidente que la mielina difiere en su composición, lipídica y proteica en las distintas áreas del sistema nervioso.<sup>1,27</sup> Dentro de las proteínas que constituyen la mielina, hay algunas proteínas básicas que se cree sean responsables de las propiedades antigénicas de la mielina, y que pueden provocar las encefalitis alérgicas.<sup>39</sup>

A pesar de la estabilidad de la mielina una vez formada, esta no es inerte. De hecho<sup>27</sup> se han encontrado enzimas en la mielina cuya función es aún desconocida.

En condiciones normales, el grosor de la vaina de mielina es siempre equivalente a la mitad del grosor del axón al que recubre.<sup>39</sup> Dado que la mielina aumenta el diámetro de las fibras que recubre, aumenta también la velocidad de conducción de la misma, y se reduce así la energía necesaria para la transmisión de impulsos nerviosos a velocidades adecuadas.<sup>23</sup>

En un gran número de especies, incluso el hombre, el cerebro del recién nacido no está totalmente desarrollado: en el hipocampo, bulbo olfatorio y corteza cerebral de los mamíferos recién nacidos, sólo un 20 por ciento de las neuronas se han formado,<sup>22,24,26,27</sup> y el resto continuará su desarro-

llo a partir de los neuroblastos de la capa germinal en el periodo postnatal ya que emigran del tubo neural a las diferentes áreas del encéfalo en diferentes tiempos. La migración de neuroblastos hacia el cerebro es más temprana que hacia el cerebelo, sin embargo, el desarrollo de los hemisferios continúa en los primeros dos años de vida en el hombre; en este periodo de dos años, ocurre el denominado, fenómeno de “explosión cerebral”,<sup>14</sup> lo que determina que el crecimiento cerebral sea tan rápido que el peso total del cerebro se duplique prácticamente en el primer año de vida (Cuadro 1). Este aumento tan notable en el peso cerebral se debe al crecimiento de las neuronas y a la formación de interneuronas y células gliales.

Durante el periodo de “explosión cerebral” no sólo se observan cambios cuantitativos en la morfología cerebral, sino que se observan también cambios cualitativos, ya que es en este periodo en el que los neuroblastos empiezan a diferenciarse para dar origen a los distintos tipos de neuronas.<sup>2</sup>

El concepto de maduración cerebral no implica solamente un aumento en el número de las células nerviosas, principalmente *interneuronas*, sino también el desarrollo del *neurópilo* que constituye el elemento básico entre fibras aferentes y eferentes que establecen sinapsis y forman los circuitos neuronales. Sin embargo, un elemento necesario dentro del neurópilo para la conducción de los impulsos nerviosos, lo es la mielina. De hecho, la mielinización es el proceso que nos da el índice morfológico de la maduración cerebral.<sup>9,33,38</sup>

Comúnmente se dice que el cerebro funciona como una entidad, aunque muchas de sus funciones son locales, y el cerebro puede considerarse como un sistema de órganos interrelacionados que se desarrollan funcionalmente.

Flechsigs<sup>18</sup> detectó la secuencia de mielinización en el cerebro del hombre y desarrolló un mapa mieloarquitectónico. En ese mapa el cerebro se encuentra subdividido en 45 áreas numeradas de acuerdo con el patrón

**Cuadro 1.** Diámetro cefálico y peso cerebral en el ser humano normal.

Diámetro cefálico	1er. día 34 cm	12 meses 46 cm (1 cm/mes)	24 meses 48 cm (1 cm/6 meses)	120 meses 52 cm (0.5 cm/año)
Peso cerebral	375-400 g	1000 g	1100 g	1320 g

definido que sigue la mielinización.

Como es evidente, a pesar de la gran variedad individual de cerebros existen ciertos hechos fundamentales que deben ser considerados siempre cuando se habla de desarrollo cerebral. 2) La mielinización cortical progresa del interior al exterior. 3) La mielinización de las áreas de asociación es la última en lograrse después de la mielinización de áreas específicas sensoriales y motoras; esta se inicia en el periodo postnatal, y tiene su auge en la segunda década de la vida.<sup>22</sup>

El concepto de maduración cerebral no debe ser considerado como una regla matemática de una organización de funciones y entidades morfológicas que ocurren a lo largo de la vida de un individuo, sino como una entidad vulnerable a múltiples factores exógenos capaces de alterarla.<sup>2,3,8,14,15,30,36,38</sup>

Los estudios experimentales que hemos hecho en la rata<sup>15</sup> demuestran que la desnutrición constante, desde la gestación hasta el destete, altera el ritmo de la maduración cerebral debido a que causa hipoplasia persistente del neurópilo, lo que interfiere con el desarrollo de los oligodendrocitos y de las células de Schwann. Cabe hacer notar, que el cerebro, el órgano más complejo del organismo, presenta diversos tiempos de crecimiento de sus diversas regiones lo que hace que haya una distribución regional de lesiones debidas a la desnutrición, la que será determinada según el momento en el periodo de "explosión cerebral" en el que ocurra el insulto. La desnutrición crónica, al interferir con el desarrollo neuronal, afecta el crecimiento de los axones o lo impide del todo, y

sin axones y neuronas no hay formación de mielina. De hecho estos constituyen un factor endógeno primario de la mielinización. En resumen hay un notable retraso en el proceso de mielinización en las ratas desnutridas en comparación con aquéllas que fueron bien nutridas desde el momento de su nacimiento. La comparación de la mielinización de la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales de una rata de 50 días de edad bien nutrida con el de una de igual edad malnutrida muestra que en esta última el cuerpo calloso y los haces largos que conectan con estructuras subcorticales aún no completan su mielinización. Esto indica que la mala nutrición afecta el desarrollo cerebral y, por ende, su funcionamiento adecuado (Cuadro 2).

Las alteraciones morfológicas del neurópilo y de la mielinización del cerebro se reflejan obviamente en el establecimiento de circuitos neuronales tanto específicos como inespecíficos, esto es, en las ratas desnutridas es muy común observar que la actividad motriz se desarrolla tardíamente, a los 16-17 días post-parto, en comparación con las bien nutridas en que aparece a los 10-12 días. Así mismo, estas alteraciones aparecen en otras funciones sensoriales tales como la audición y la visión.<sup>13,19,38</sup>

Una manera de determinar la funcionalidad de los circuitos nerviosos que allí intervienen lo es el estudio de algunos neurotransmisores, p.e., la acetilcolina. Esta se puede estudiar con relativa facilidad por medio de la demostración de su enzima específica, la acetil colinesterasa. En los animales desnutridos hay retraso evidente en el

**Cuadro 2.** Efectos de la desnutrición temprana sobre el desarrollo cerebral\*

Peso cerebral	++	Interneuronas	+
Patrón circunv.	+	Vías sensoriales	+
Mielinización	++	Vías motrices	+
"Gliosis" de mielinización	++	Vías de asociación	+++

\* La intensidad del retardo se expresa con +

desarrollo de sinapsis colinérgicas;<sup>16</sup> y en esos mismos animales otros autores han encontrado que el aislamiento produce efectos similares así como menor desarrollo morfológico del neuropilo, sobre todo en la corteza cerebral.<sup>11,12,31</sup>

En nuestros estudios, a las ratas que fueron desnutridas desde su nacimiento se les continuó la dieta carente de triptófano por periodos hasta de 180 días. Durante el crecimiento fueron sometidas a pruebas de campo abierto a los animales desnutridos. Allí, demostraron poseer conducta de tipo hiper-cinético y un número abundante de micciones y defecaciones. Los animales testigo muestran conducta exploratoria limitada a unos cuantos lugares del campo abierto y solo una o dos veces se defecaron. Este hallazgo es muy significativo ya que indica claramente que el animal desnutrido es incapaz de mostrar adaptación rápida a un nuevo ambiente. Se sabe que este mecanismo de adaptación se halla mediado por sistemas interneuronales o bien por circuitos inespecíficos como el sistema límbico y el hipotálamo-hipofisiario.<sup>10</sup> La carencia de buena nutrición y/o desarrollo de esos sistemas le impiden al animal desnutrido disponer del juicio y de la regulación visceral necesarias que constituyen la adaptación al medio ambiente nuevo, aún cuando las esferas motriz y sensorial se hallan en buenas condiciones de funcionamiento.<sup>6</sup>

En base a los resultados experimentales que mencionamos anteriormente y en los trabajos de Diamond y otros,<sup>11,12,31</sup> en los que ha estudiado la importancia de estímulos sensoriales en relación con el desarrollo

cerebral, suponemos que el retraso en la maduración cerebral de las ratas desnutridas con respecto a las testigos puede ser reversible sólo hasta cierto punto. La desnutrición crónica durante los primeros dos años de vida en el hombre causa un déficit permanente en el número de células nerviosas.<sup>13,36,38</sup> Este déficit no sólo retrasa la maduración del cerebro y distorsiona el patrón bioquímico durante el desarrollo sino que sus efectos son duraderos, aun cuando posteriormente la alimentación se normalice.<sup>38</sup> Sin embargo, creemos que si al individuo que sufrió desnutrición en las primeras etapas de la vida se le proporciona, además de una buena alimentación, un medio que provea al individuo con estimulaciones sensitivas adecuadas, ese individuo podrá reaccionar satisfactoriamente a las demandas del medio. En cambio, si sólo se le administrase una buena nutrición la maduración cerebral sería más lenta. Esto es, si a la rata desnutrida se le empieza a nutrir adecuadamente y se le introduce en un medio rico en información sensorial que lo estimula, esta rata será capaz de recuperarse y alcanzar, con retardo, el nivel de desarrollo en la rata testigo, la que al haber alcanzado la madurez cerebral seguirá su proceso de mielinización constante sólo para mantener los cambios plásticos del cerebro, proceso que se efectúa lentamente, a diferencia del periodo de "explosión cerebral". La rata desnutrida puede lograr alcanzar este estado siempre y cuando la desnutrición no haya sido tan severa como para causar una notable disminución de las células generadoras de mielina.

En conclusión, el proceso de maduración cerebral es bastante complejo y comprende factores tanto endógenos como exógenos; la alimentación y los estímulos sensoriales son dos de las principales fuentes exógenas capaces de alterar la maduración cerebral en su etapa crítica. La significación clínica en el ser humano es muy importante ya que afecta a la esfera de la conducta así como al aprendizaje y la formación adecuada del juicio.<sup>6</sup>

#### Referencias

1. Agrawal, H.C.; Hartman, B.K.; Shearer, W.T.; Kalmbach, S. y Margolis, F.L.: Purification and immunohistochemical localization of rat brain myelin proteolipid protein. *J. Neurochem.* 28:495-508, 1977.
2. Balázs, R.: Influence of metabolic factors on brain development. *Brit. Med. Bull.* 30:126-135, 1974.
3. Bass, N.H.: Influence of neonatal undernutrition on development of rat cerebral cortex: a microchemical study. En: R. Paoletti y A. Davison (Eds.). *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Plenum Press, Nueva York, Vol. 13, pp. 413-424, 1971.
4. Bunge, R.P.: Glial cell and the central myelin sheath. *Physiol. Rev.* 48:197, 1968.
5. Causey, G. *The Cell of Schwann*. Livingstone, Londres, 1960.
6. Cravioto, J.; DeLicardie, E.R. y Birch, H.G.: Nutrition, growth and neurointegrative development: an experimental and ecological study *Pediatrics.* 38:319-322, 1966.
7. Davison, A.N.: The biochemistry of myelogenesis in the central nervous system. En: R. Paoletti y A. Davison (Eds.). *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Plenum Press, Nueva York, 1971. Vol. 13, pp. 375-379.
8. Davison, A.N. y Dobbing, J. Myelination as a vulnerable period in brain development. *Brit. Med. Bull.* 22: 40-45, 1966.
9. Davison, A.N. y Peters, A.: *Myelination*. Thomas, Springfield, Illinois, 1970. (cit. por Norton, 24).
10. Delgado, J.: *Physical Control of the Mind*. Harper, Nueva York. Cap. 6, pp. 47-59, 1971.
11. Diamond, M.C.; Law, F.; Rhodes, H.; Lindner, B.; Rosenzweig, M.R.; Krech, D.; Bennett, G.L.: Increases in cortical depth and glial numbers in rats subjected to enriched environment. *J. Comp. Neurol.* 128:117-125, 1966.
12. Diamond, M.C.; Ingham, C.A.; Johnson, R.E.; Bennett, E.K.; Rosenzweig, M.R.: Effects of environment on morphology of rat cerebral cortex and hippocampus. *J. Neurobiol.* 7: 75-85, 1976.
13. Dobbing, J.: Undernutrition and the developing brain: The use of animal models to elucidate the human problem. En: R. Paoletti y A. Davison (Eds.). *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Plenum Press, Nueva York, Vol. 13, pp. 399-412, 1971.
14. Dobbing, J. y Smart, J.L.: Vulnerability of developing brain and behaviour. *Brit. Med. Bull.* 30: 164-169, 1974.
15. Escobar, A.: Cytoarchitectonic derangement in the cerebral cortex of the undernourished rat. En: J. Cravioto, L. Hambraeus y B. Vahlquist (Eds.). *Early Malnutrition and Mental Development, Symposia of the Swedish Nutrition Foundation XII*. Almquist y Wiksell, Uppsala, pp. 55-59, 1974.
16. Escobar, A.: Ontogenia de los Neurotransmisores. En: M. Velasco-Suárez y F. Escobedo-Ríos (Eds.). *Neurobiología*. Inst. Nac. Neurol., México, pp. 32-40, 1978.
17. Fernández-Morán, H.: Sheath and axon structures in the internode portion of vertebrate myelinated nerve fibers; electron microscope study of rat and frog sciatic nerves. *Exp. Cell Res.* 1:309-337, 1950.
18. Flechsig, P.: *Anatomie des menschlichen Gehirns und Rückenmarks auf myelogenetischer Grundlage*. Thieme, Leipzig, 1920.
19. Fernstrom, J.D. y Wurtman, R.J.: Nutrition and the brain. *Sci. Amer.* 234:84-91, 1974.
20. Folch, J.; Casals, J.; Pope, A.; Meath, J.A.; LeBaron, F.N. y Lees, M.: Chemistry of myelin development. En: S.R. Korey (Ed.) *The Biology of Myelin*. Hoeber-Harper, Nueva York, Cap. 5, pp. 122-138, 1959.
21. Geren B.B.: Formation from the Schwann cell of myelin in the peripheral nerves of chick embryos. *Exper. Cell Res.* 7: 558-562, 1954.
22. Gilles, F.H.: Myelination in the neonatal brain. *Human Path.* 7: 244-248, 1976.
23. Ham, A.: *Tratado de Histología*. Interamericana, México, Cap. 17, pp. 435-484.
24. Jacobson, M.: *Developmental Neurobiology*. Plenum, Nueva York, 1978.
25. Key, A. y Retzius, C.: Studies in der Anatomie des Nervensystems. *Arch. mikr. Anat.* 9:308-386, (Cit. por Causey, 5), 1873.
26. MCKhann, G.M.; Levy, R. y Ho, W.: Biochemical studies of myelination. En: A. Minckowski (Ed.). *Regional Development of the Brain in Early Life*. Blackwell, Oxford, pp. 189-197, 1967.
27. Norton, W.T.: Myelin. Structure and biochemistry. En: D.B. Tower (Ed.). *The Nervous System. (The Basic Neurosciences)*. Raven Press, Nueva York, Vol. 1, pp. 467-481, 1975.
28. Penfield, W.: Tumours of the sheaths of the nervous system. En: W. Penfield (Ed.), *Cytology and Cellular Pathology of the Nervous System*. Hoeber, Nueva York, Vol. 3, pp. 953-990. (cit. por Causey, 5), 1932.
29. Prestige, M.C.: Axon and cell number in the developing nervous system. *Brit. Med. Bull.* 30:107-111, 1974.
30. Robinson, R.J. y Tizard, P.M.: The central nervous system in the newborn. *Brit. Med. Bull.* 22:49-56, 1966.
31. Rosenzweig, M.R.; Bennett, E. y Diamond, M.C.: Brain changes in response to experience. *Sci. Amer.* 226:22-19, 1972.
32. Schmitt, F. O.: Ultrastructure of nerve myelin and its bearing on fundamental concepts of the structure and function of nerve fibers.

## Investigación (concluye)

- En: S. R. Korey (Ed.). *The Biology of Myelin*. Hoeber-Harper, Nueva York, Cap. 1, pp. 1-32, 1959.
33. Schonbach, J., Hu, K. H. y Friede, R.C. Cellular and chemical changes during myelination: histologic, autoradiographic, histochemical and biochemical data on myelination in the pyramidal tract and the corpus callosum of rat. *J. Comp. Neur.* 134:21-38, 1968.
  34. Sjöstrand, F.S.: Lamellated structure of the nerve myelin sheath as revealed by high resolution electron microscopy. *Experientia.* 9:68-69, 1953.
  35. Thompson, E.B.: The biochemistry of the lipids and proteins in the white matter. En: P.S. Vinken y G.W. Bruyn (Eds.). *Handbook of Clinical Neurology*. North Holland Publishing Co., Amsterdam, pp. 1-22, 1970.
  36. Tizard, J.: Early malnutrition, growth and mental development in man. *Brit. Med. Bull.* 30:169-175, 1974.
  37. Virchow, R.: Uber das ausgebreitete Vorkommen einer dem Nervenmark analogen Substanz in den tierischen Geweben. *Virchows Arch. Path. Anat.* 6: 562, (cit. por Schitt 9), 1854.
  38. Von Muralt, A.: Influence of early protein-calorie malnutrition and the intellectual development: The point of view of a physiologist. En: M.A.B. Brazier (Ed.) *Growth and Development of the Brain*. IBRO, Raven Press, Nueva York, Vol. 1, pp. 307-315, 1975.
  39. Wolman, M.: Myelin structure, ultrastructure, and degeneration. En: J. Minckler (Ed.) *Pathology of the Nervous System*. McGraw-Hill, Nueva York, Vol. 1, Cap. 59, pp. 758-767, 1968.