

Parte V

PLASTICIDAD Y TRASTORNOS

Capítulo

23

Desarrollo y plasticidad del cerebro

Alex padecía un trastorno congénito conocido como síndrome de Sturge-Weber que afecta al hemisferio cerebral izquierdo. Vargha-Khadem y col. comunicaron que a la edad de 8 años, Alex aún no había desarrollado el lenguaje y su comprensión de palabras aisladas y órdenes simples equivalía a la de un niño de 3 años. A los 8,5 años de edad se le extirpó el hemisferio izquierdo con la finalidad de aliviar un cuadro convulsivo difícil de controlar, lo cual hizo posible que abandonara la medicación anticonvulsivante a los 9 años. A partir de ese momento, inesperadamente, comenzó la fase de adquisición de palabras y el desarrollo del lenguaje. A los 15 años, la capacidad de lenguaje expresivo y receptivo era similar a la de un niño de 10 años, lo cual puede considerarse sorprendente si se piensa que a los 9 años carecía totalmente de lenguaje expresivo.

Aunque Alex aún padece problemas cognitivos graves en comparación con un niño de su misma edad, las secuelas del período prolongado de mutismo y comprensión limitada del lenguaje, aparentemente, no revistieron mayor gravedad. Por lo tanto, en contraposición a la idea generalmente aceptada de que la infancia temprana representa un período especialmente crítico para la adquisición del habla y el lenguaje, incluidos los aspectos fonológicos, gramáticos, prosódicos y semánticos de esta función, el caso de Alex sugiere que es posible desarrollar un lenguaje con una articulación adecuada y adecuadamente estructurado aun a los 9 años de edad y en ausencia del hemisferio izquierdo. En consecuencia, Alex representa un ejemplo claro de plasticidad cerebral durante el desarrollo.

Después de la descripción de este caso cabe preguntarse los motivos por los cuales el cerebro tiene una capacidad de compensación tan grande en una fase evolutiva temprana. También es lógico preguntarse si un ambiente se asocia con mayores probabilidades que otros medios para estimular las modificaciones plásticas en un cerebro dañado (o en un cerebro normal). Para poder responder a estas preguntas es necesario conocer el desarrollo normal del cerebro y la forma en la que este proceso afecta a la conducta.

Enfoques para el estudio del desarrollo

Las modificaciones conductuales resultantes de la función nerviosa pueden estudiarse de tres maneras distintas. El primero de los enfoques consiste en examinar la maduración del sistema nervioso y correlacionarla con el desarrollo de conductas específicas. Por ejemplo, es posible correlacionar el desarrollo de ciertas estructuras cerebrales con el desarrollo, por ejemplo, de la prensión y el gateo en los lactantes. A medida que se desarrollan las estructuras cerebrales, las funciones comienzan a expresarse en conductas observables. De tal modo, las estructuras que se desarrollan con rapidez manifiestan sus funciones antes que las estructuras que se desarrollan

con mayor lentitud y, como el desarrollo del cerebro humano continúa hasta una fase avanzada de la adolescencia, no es de extrañar que algunas conductas aparezcan durante esta época de la vida. Por ejemplo, los lóbulos frontales siguen desarrollándose hasta una fase muy avanzada de la adolescencia y alcanzan la madurez alrededor de los 16 a los 18 años. En consecuencia, ciertas conductas controladas por los lóbulos frontales tardan más en manifestarse.

El segundo enfoque representa lo opuesto del primero y se basa en examinar la conducta del niño en vías de crecimiento para determinar el grado de maduración nerviosa. Por ejemplo, a medida que se desarrolla el lenguaje en el niño pequeño es lógico conjeturar que se producirán las modificaciones correspondientes de las estructuras que controlan el lenguaje y, en efecto, es posible observar estos cambios. En el momento del nacimiento, el recién nacido no habla y no podría aprender a hablar aun cuando se llevara a cabo un entrenamiento verbal intensivo, dado que las estructuras nerviosas que posibilitan el lenguaje aún no han madurado lo suficiente. En la medida en que surge el lenguaje, las estructuras cerebrales relacionadas con el habla experimentan la maduración necesaria. Este mismo razonamiento puede aplicarse al desarrollo del lóbulo frontal. Al tiempo que las estructuras del lóbulo frontal maduran durante la adolescencia, se observan cambios correlativos en la conducta, pero también es posible adoptar el enfoque inverso: la observación de nuevas habilidades durante la adolescencia permite deducir que estas capacidades están controladas por estructuras nerviosas de maduración tardía.

El tercer enfoque para estudiar la correlación entre el desarrollo cerebral y la conducta consiste en la identificación y el estudio de factores que infuyen en ambos. Desde esta perspectiva, no es suficiente el desarrollo de una estructura cerebral determinada, sino que también será necesario conocer las experiencias que configuran las funciones de esa estructura y que, por lo tanto, determinan la aparición de ciertos tipos de conductas. Algunas de las experiencias que afectan a la función encefálica se relacionan con los efectos de hormonas, lesiones y genes anormales. Evidentemente, si el comportamiento se ve influenciado por una de estas experiencias, las estructuras cerebrales modificadas por éstas son las responsables de las conductas resultantes. Por ejemplo, es posible estudiar la manera en la que la secreción anormal de una hormona afecta a cierta estructura cerebral y una conducta concreta. Puede deducirse entonces que, como la alteración conductual observada es consecuencia del funcionamiento anormal de una estructura cerebral, ésta debería desempeñar algún papel en el control de dicha conducta. En las secciones siguientes consideraremos algunos de los hallazgos derivados del empleo de estos distintos enfoques para estudiar el desarrollo y la plasticidad cerebrales.

El desarrollo del cerebro humano

En el momento en el que el óvulo es fertilizado por el espermatozoide, el embrión humano está constituido por una sola célula. Esta célula comienza a dividirse con rapidez y, a los 14 días, el embrión consta de varias láminas de células con una zona sobreelevada en la parte media y presenta un aspecto similar al de un huevo frito. La zona sobreelevada corresponde al cuerpo primitivo. A las tres semanas de la concepción, el embrión tiene un cerebro primitivo que, esencialmente, consiste en una capa de células en un extremo del embrión. Esta capa celular se pliega para formar una estructura llamada **tubo neural**; este proceso puede compararse con el acto de enrollar una hoja de papel para formar un cilindro.

El cuerpo y el sistema nervioso se modifican con rapidez en durante las semanas siguientes del desarrollo. A las siete semanas (49 días), el embrión co-

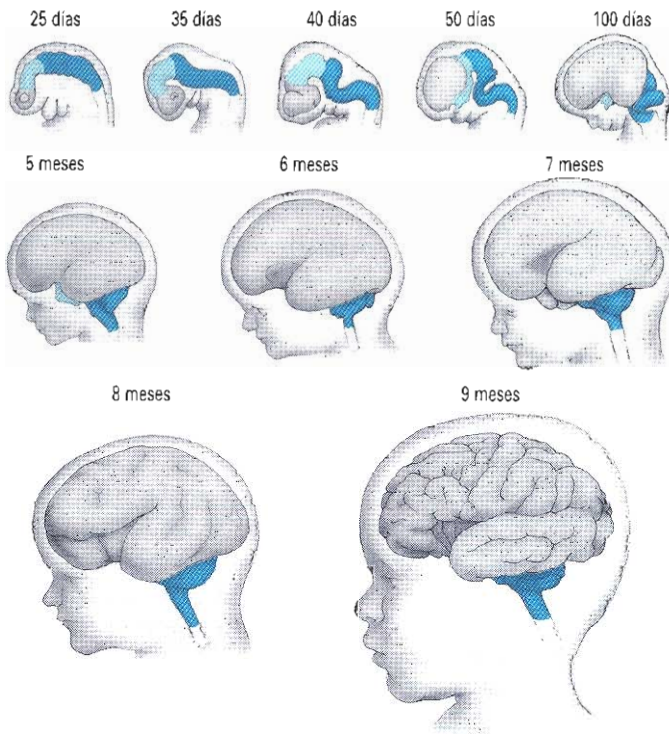


Fig. 23-1 Estadios embrionarios y fetales del desarrollo del encéfalo humano. En gris, posencéfalo; en celeste, mesencéfalo; en azul, rombencéfalo (W. M. Cowan. Copyright© 1979. Scientific American, Inc.).

mienza a asemejarse a una persona en miniatura, como se muestra en la figura 23-1, pero a los 100 días, el cerebro tiene un aspecto inequívocamente humano, aunque las circunvoluciones y los surcos comienzan a formarse alrededor de los siete meses. Al final del noveno mes, el cerebro presenta las características macroscópicas del cerebro humano adulto, aun cuando su estructura celular no sea la misma.

Las investigaciones del desarrollo del cerebro infantil revelaron una serie de modificaciones que se producen en una secuencia relativamente fija, como se resume en el cuadro 23-1. Esta secuencia de desarrollo tiene dos características importantes. En primer lugar, los subcomponentes del sistema nervioso se forman a partir de células cuyo destino y función se encuentran, en gran medida, predeterminados antes de que migren desde la pared ventricular en la que se originan. En segundo lugar, el desarrollo se caracteriza por la abundancia inicial de células, ramificaciones y conexiones, y una parte importante de la maduración posterior consiste en la muerte celular o reducción del número de células originarias.

Los defectos de la secuencia genética, los traumatismos intrauterinos, los efectos de agentes tóxicos u otros factores, podrían conducir a alteraciones o errores del desarrollo que contribuyen a la aparición de malformaciones evidentes y graves, como las enumeradas en el cuadro 23-2. Otros defectos menos pronunciados podrían producir trastornos del aprendizaje o manifestarse como alteraciones sutiles de la conducta.

Neuronas generadoras

El tubo neural es la “sala neonatal” del cerebro. Las células que recubren el tubo neural se conocen con el nombre de **células madre neurales**, las cuales tienen una enorme capacidad de autorrenovación. La división de una célula madre da lugar a dos células madre, de las cuales una de ellas muere y la otra sobrevive para volver a dividirse. Este proceso

Cuadro 23-1 Estadios del desarrollo cerebral

1. Génesis celular (neurogénesis, gliogénesis)
2. Migración celular
3. Diferenciación celular
4. Maduración celular (crecimiento de dendritas y axones)
5. Sinaptogénesis (formación de sinapsis)
6. Muerte celular y poda sináptica
7. Mielogénesis (formación de mielina)

Cuadro 23-2 Tipos de desarrollo anormal

Tipo	Síntomas
Anencefalia	Ausencia de hemisferios cerebrales, diencéfalo y mesencéfalo
Holoprosencefalia	La corteza forma un hemisferio único indiferenciado
Lisencefalia	El cerebro carece de surcos y circunvoluciones, y corresponde al de un embrión de 12 semanas
Macropoligiria	Las circunvoluciones son más numerosas, de menor tamaño y más inmaduras que las normales
Macrogiria	Las circunvoluciones son más anchas y menos numerosas que las normales
Microencefalia	El desarrollo del cerebro es rudimentario y la persona tiene un nivel bajo de inteligencia
Porencefalia	Cavidades simétricas en la corteza en los sitios que deberían estar ocupados por corteza y sustancia blanca
Heterotopia	Islotes aberrantes de sustancia gris en las paredes ventriculares o la sustancia blanca por la interrupción de la migración celular
Agenesia del cuerpo calloso	Ausencia parcial o completa de cuerpo calloso
Agenesia cerebelosa	Ausencia o malformación de porciones del cerebelo, los ganglios basales o la médula espinal

se repite incesantemente durante toda la vida. En el adulto, las células madre neurales recubren los ventrículos y forman lo que se conoce con el nombre de **zona ventricular**.

Si la función de las células madre se limitase a la división repetitiva durante toda la vida de un ser humano, cabría cuestionar el sentido de contar con este tipo de células, pero, en realidad, las células madre cumplen otra función, la de generar las llamadas **células progenitoras** (precursoras). Las células progenitoras también tienen la capacidad de dividirse, pero, como se observa en la figura 23-1, en algún momento producen células que pierden esa aptitud y se denominan **neuroblastos** y **glioblastos**, las cuales maduran para convertirse en neuronas y células gliales, respectivamente. Por lo tanto, las células madre neurales dan origen a todas las células especializadas del encéfalo y la médula espinal. Las células madre continúan produciendo neuronas y células gliales no sólo hasta una fase temprana de la vida adulta, sino también en el encéfalo en vías de envejecimiento, por lo menos en el bulbo olfatorio y el hipocampo. El hecho de que la neurogénesis continúe durante la edad adulta e, incluso, durante la vejez posee importancia en la medida en que implica que, en aquellos casos en los que una lesión o una enfermedad provoca la muerte de neuronas en un adulto, tal vez sea posible inducir al encéfalo para que sustituya las neuronas perdidas. Lamentablemente, aún no se sabe cómo inducir a las células madre para que desencadenen este proceso de sustitución celular. En consecuencia, una lesión del sistema nervioso central suele ser permanente.

Cabe preguntarse qué función cumplen las nuevas neuronas en un encéfalo adulto (véase Gould y col.). La producción continua de nuevas neuronas durante toda la vida permite suponer que las neuronas antiguas mueren. Esta presunción es correcta. En realidad, considerando la relación entre la generación y la muerte de las células en el bulbo olfatorio y el hipocampo, podría conjeturarse que la aparición de nuevas neuronas y, por lo tanto, el nuevo aporte de estas células a los circuitos nerviosos, desempeña un papel en la formación de nuevos recuerdos, y que la muerte de las neuronas y la supresión resultante de circuitos nerviosos podría relacionarse con la pérdida de recuerdos antiguos. La supervivencia de las nuevas neuronas en el hipocampo estaría relacionada con la experiencia: los animales que aprenden tareas que requieren la activación del hipocampo retienen una mayor cantidad de neuronas nuevas que los animales

entrenados para realizar tareas que no exigen la participación de los circuitos hipocámpicos. Sin embargo, este aspecto, sin duda, seguirá siendo motivo de debates durante largo tiempo (para una revisión interesante, véase Rakic).

Migración y diferenciación celulares

La producción de neuroblastos destinados a formar la corteza cerebral se completa en gran medida a los 4, 5 meses, es decir, en la mitad del embarazo, mientras que la migración de las células a las distintas regiones prosigue durante varios meses e, incluso, durante la vida posnatal, y algunas regiones se completan a los 8 meses del nacimiento. Durante los últimos 4,5 meses de la gestación, el encéfalo es un órgano especialmente delicado y muy vulnerable a las agresiones y los traumatismos, incluida la asfixia. Al parecer es más resistente a la agresión durante la formación de neuronas que durante la fase de migración y diferenciación celulares. Una razón para ello sería que, después de interrumpirse la neurogénesis general, se inicia de nuevo de forma natural. Durante la neurogénesis es posible que el encéfalo sustituya sus propias células dañadas o redistribuya las células sanas existentes.

La migración celular comienza poco después de la generación de las primeras neuronas, pero continúa durante algunas semanas tras completarse la neurogénesis. Una vez que ha finalizado la neurogénesis general comienza la diferenciación celular, es decir, el proceso mediante el cual los neuroblastos se convierten en tipos específicos de neuronas. La diferenciación celular está casi completa en el momento del nacimiento, aunque la maduración de las neuronas, la cual incluye el crecimiento de dendritas y axones y el establecimiento de sinapsis, continúa durante años y, en ciertas porciones del cerebro, puede proseguir hasta la edad adulta.

Como se ha visto a lo largo de este libro, la corteza se organiza en distintas áreas que se diferencian entre sí por la composición celular. ¿Cómo se forman las diferentes regiones en el transcurso del desarrollo? Pasko Rakic y col. sostienen que la zona ventricular contiene un mapa primitivo de la corteza que predispone a las células originadas en ciertas regiones ventriculares a migrar hacia determinadas zonas de la corteza. Por ejemplo, una región de la zona ventricular puede producir células destinadas a migrar hacia la corteza visual, mientras que otra región genera células que se dirigen hacia los lóbulos frontales.

Cabe preguntarse cómo saben las células dónde se localizan las distintas áreas de la corteza. La respuesta es que las células se trasladan a lo largo de "rutas" formadas por las células gliales radiales, cada una de las cuales tiene una fibra nerviosa que se extiende desde la zona ventricular hasta la superficie cortical, como se observa en la figura 23-2. Las células procedentes de una región determinada de la zona ventricular se limitan a seguir esta vía glial para llegar, por fin, al destino correcto. Este sistema tiene la ventaja de que a medida que el encéfalo crece, las fibras gliales se prolongan pero siguen dirigiéndose hacia el mismo destino final. En la figura 23-2 también se representa una célula que migra en dirección perpendicular a las fibras gliales radiales. Aunque la mayoría de las neuronas corticales siguen el trayecto de las fibras gliales radiales, un pequeño subgrupo aparentemente migra en respuesta a algún tipo de señal química. Aún no se conocen los motivos por los cuales algunas neuronas funcionan de este modo.

Una característica curiosa de la migración neuronal en la corteza cerebral es el desarrollo de capas celulares de dentro hacia fuera, fenómeno comparable al de añadir distintas capas a un balón. Las neuronas de la capa IV, la

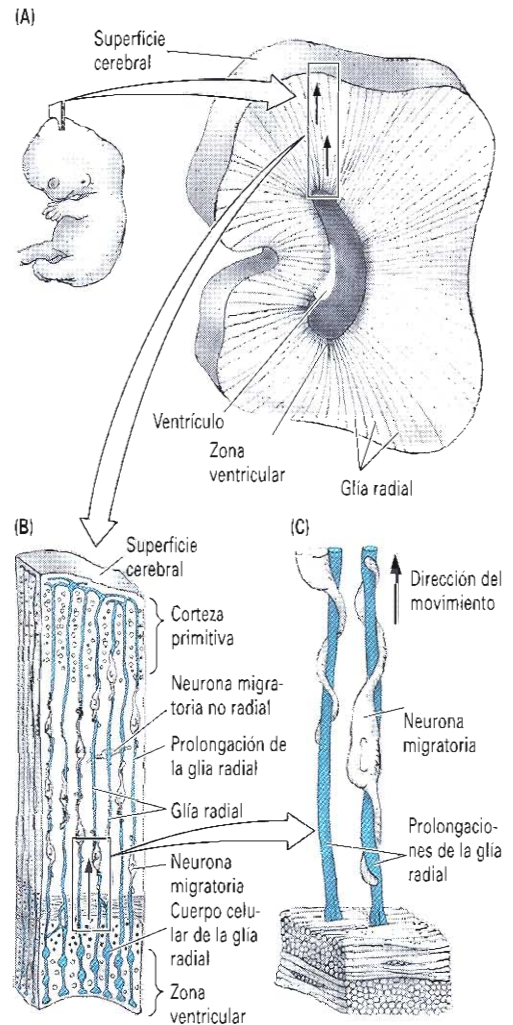


Fig. 23-2 Desarrollo de los mapas corticales. A. El mapa de la corteza estaría representado en la zona ventricular. B. Fibras gliales radiales se extienden desde la zona ventricular hasta la superficie cortical. C. Las neuronas migran a lo largo de la fibras gliales radiales y se dirigen desde el protomapa de la zona ventricular hacia la región correspondiente de la corteza (P. Rakic: *Science*, 183:425, 1974).

capa más interna, migran hacia sus destinos en primer lugar; a estas neuronas les siguen las células de la capa V y, así, sucesivamente. Mediante este proceso, ondas sucesivas de neuronas se sitúan por encima de las que llegaron anteriormente para adoptar posiciones cada vez más externas en la corteza cerebral. La formación de la corteza cerebral puede compararse con la construcción de una casa que comienza por la planta baja para continuar con el primer piso, luego el segundo y, así, sucesivamente hasta llegar al tejado. Los materiales necesarios para construir los pisos más altos deben pasar a través de los pisos inferiores para llegar a su destino.

La migración puede detenerse en forma prematura, lo cual determina que un grupo de células destinado a una capa más externa permanezca disperso entre las capas de células más internas. Caviness y Sidman han realizado estudios importantes de los defectos de la migración celular en la corteza cerebelosa de un ratón mutante denominado ratón “vacilante.” En este roedor, las primeras células generadas se localizan cerca de la superficie encefálica y las células formadas en último término se sitúan en las regiones más profundas, lo cual determina una organización cortical invertida en comparación con la del ratón normal. A pesar de esta localización aberrante, las células del ratón mutante reciben y envían las proyecciones adecuadas, pero estos animales presentan un movimiento bamboleante anormal. También se describieron casos de migración celular defectuosa o incompleta en el ser humano, aunque las consecuencias difieren de las observadas en el ratón, ya que las consecuencias más frecuentes de estas alteraciones en el hombre son trastornos como dislexia o epilepsia.

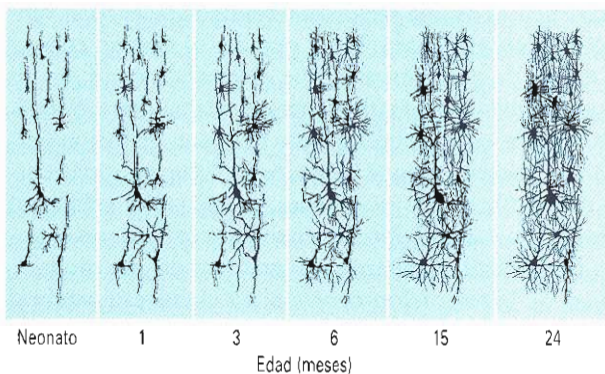
Maduración nerviosa

Una vez que las neuronas han emigrado hasta sus destinos finales y se diferencian en tipos de neuronas específicos, deben comenzar a formar dendritas para posibilitar la sinapsis con otras neuronas. También es necesario que los axones de esas células se extiendan hasta las células adecuadas para promover la iniciación de otras sinapsis. Estos procesos forman parte de la maduración normal.

El desarrollo de una dendrita presenta dos componentes principales: 1) la *arborización*, o ramificación y 2) el crecimiento de las espinas. Como se observa en la figura 23-3, las dendritas comienzan como proyecciones simples del cuerpo celular. Más adelante aparecen extensiones de complejidad creciente cuyo aspecto se asemeja a las ramas de los árboles. Este proceso se conoce con el nombre de arborización. Más tarde, las ramas dendríticas desarrollan espinas en las cuales tienen lugar la mayor parte de la sinapsis de las dendritas.

Aunque el desarrollo de las dendritas humanas comienza antes del nacimiento, el proceso continúa durante mucho tiempo después del nacimiento (fig. 23-3). A diferencia del desarrollo de los axones, que se produce a una velocidad de 1 mm por día, el crecimiento de las dendritas es relativamente

Fig. 23-3 Diferenciación posnatal de la corteza cerebral humana alrededor del área de Broca. En un principio, las neuronas muestran campos dendríticos simples. Éstos adquieren una complejidad progresiva hasta los 2 años de edad, aproximadamente (E. Lenneberg: *Biological Foundations of Language*. Nueva York: Wiley, 1967, pp. 160-161).



lento, del orden de micrones por día. La discrepancia entre la velocidad de crecimiento de los axones y dendritas es un fenómeno importante, ya que permite que los axones, de crecimiento más rápido, lleguen a las células correspondientes antes de que se complete la formación de las dendritas de esa misma neurona y cumplan una función en la diferenciación dendrítica.

Uno de los principales enigmas de la neurobiología del desarrollo es el mecanismo que desencadena y guía el crecimiento axónico. Los axones tienen objetivos específicos que deben alcanzar para que la neurona sobreviva y se vuelva funcional. Algunos axones, aparentemente, crecen mediante un proceso de tracción desde el cuerpo celular ejercido por estructuras que se alejan de la región, como un músculo que crece a distancia de la médula espinal en una fase temprana del desarrollo. Otros axones recorren un largo trecho y se encuentran con obstáculos en su desplazamiento hacia otra región, la rotación del cuerpo celular que les dio origen o el cambio de lugar de su destino final. Algunos axones obedecen a un gradiente eléctrico o químico o siguen el curso de un sustrato físico determinado. Otros axones generan numerosas ramificaciones o extensiones y, cuando una de ellas alcanza el objetivo predeterminado, las otras la siguen. Es posible que varios de los mecanismos mencionados actúen de forma simultánea o secuencial.

La interferencia con la formación de las vías nerviosas normales puede deberse a diversos mecanismos. El bloqueo de la trayectoria de un axón causado, por ejemplo, por el tejido cicatricial resultante de un traumatismo durante los primeros meses de vida, puede impedir que el axón se conecte con su objetivo. El desarrollo de los axones también puede verse afectado por la anoxia, el consumo de sustancias tóxicas, la desnutrición u otros trastornos. Varios informes de sistemas de fibras nerviosas anómalos en cepas de ratones mutantes sugieren que estos defectos también podrían ser consecuencia de factores genéticos. Se obtuvieron cepas de ratones con un cuerpo calloso de tamaño anormal o ausente y cepas de ratones en las que se documentaron anomalías de las vías nerviosas del sistema hipocámpico. En varias especies de animales albinos y, posiblemente, también en seres humanos albinos, se observó una disminución del tamaño el área de distribución del nervio óptico homolateral.

El desarrollo de los axones también puede ser alterado por una lesión del sistema axónico efector. La lesión de la estructura a la que está destinado puede conducir a la degeneración del sistema o a una conexión anómala. En este último caso también puede estar afectada la conducta controlada por el área inervada. En un estudio debidamente documentado del crecimiento anormal de fibras nerviosas, Schneider demostró que la escisión del techo óptico unilateral de un hámster en el momento del nacimiento determina que las fibras que en condiciones normales se proyectan hacia esta estructura se dirijan a la estructura contralateral. Esta vía aberrante conserva la función, pero determina una conducta peculiar. Ante la presentación de un estímulo visual al ojo contralateral a la lesión del techo, el hámster vuelve la cabeza en la dirección opuesta a la del estímulo. El mensaje se dirigió desde el ojo hasta el techo que en condiciones normales debía recibir impulsos del lado opuesto del espacio. Las alteraciones de la postura y los movimientos observadas en niños con ciertos tipos de atetosis (movimientos involuntarios lentos) y distonía (desequilibrios del tono muscular) podrían deberse a que los sistemas de fibras nerviosas implicados en el control de la postura y el movimiento se conectaron con objetivos inapropiados.

En cierta medida, los axones tienen la capacidad de superar obstáculos que interfieren con la llegada a sus destinos. Por ejemplo, después de una sección parcial de la médula espinal, los axones del tracto piramidal que deben atravesar la porción medular dañada pueden cruzar hacia el lado indemne de la médula para luego volver a cruzar y alcanzar el objetivo. Los axones también pueden sustituir a otros axones. Si las células piramidales de un hemisferio de la

corteza cerebral son destruidas en una fase temprana de la vida, los axones de las células piramidales del hemisferio contralateral se dirigirán hacia los blancos de las células que faltan. Existen múltiples mecanismos mediante los cuales el cerebro en vías de desarrollo puede adaptarse para lograr conexiones funcionales frente a una interferencia en su desarrollo normal.

Formación de sinapsis y poda cerebral

El número de sinapsis presentes en la corteza cerebral humana es asombroso, ya que oscila alrededor de 10^{14} . Resulta virtualmente imposible que el programa genético humano permita alcanzar esta enorme cantidad de conexiones si asignara una localización específica a cada sinapsis. Es más probable que sólo esté predeterminado el mapa general de las conexiones nerviosas cerebrales y que los contactos sinápticos específicos sean guiados por una diversidad de indicios y señales.

Como muestra la figura 23-4, Bourgeois describió cinco fases de formación de sinapsis en la corteza cerebral de los primates. Las dos primeras fases tienen lugar durante el período embrionario temprano y se caracterizan por la generación de una escasa cantidad de sinapsis representadas por las áreas sombreadas de las barras verticales ilustradas debajo del gráfico. Las sinapsis que se forman en las fases 1 y 2 difieren en su origen, pero se piensa que ambos grupos de sinapsis son independientes de la experiencia.

Durante la fase 3, el número de sinapsis aumenta rápidamente. En el macaco, la velocidad de formación de sinapsis en esta fase alcanza un pico de 40.000 sinapsis por segundo. Esta fase comienza antes del nacimiento y continúa hasta casi los dos años de edad en el ser humano. La fase 4 se caracteriza por una estabilización inicial en meseta del número de sinapsis, seguida por la eliminación rápida de sinapsis que continúa durante toda la pubertad. Es posible que la velocidad de la disminución del número de sinapsis llegue al máximo durante la pubertad, pero esto no se muestra en la figura 23-4. La

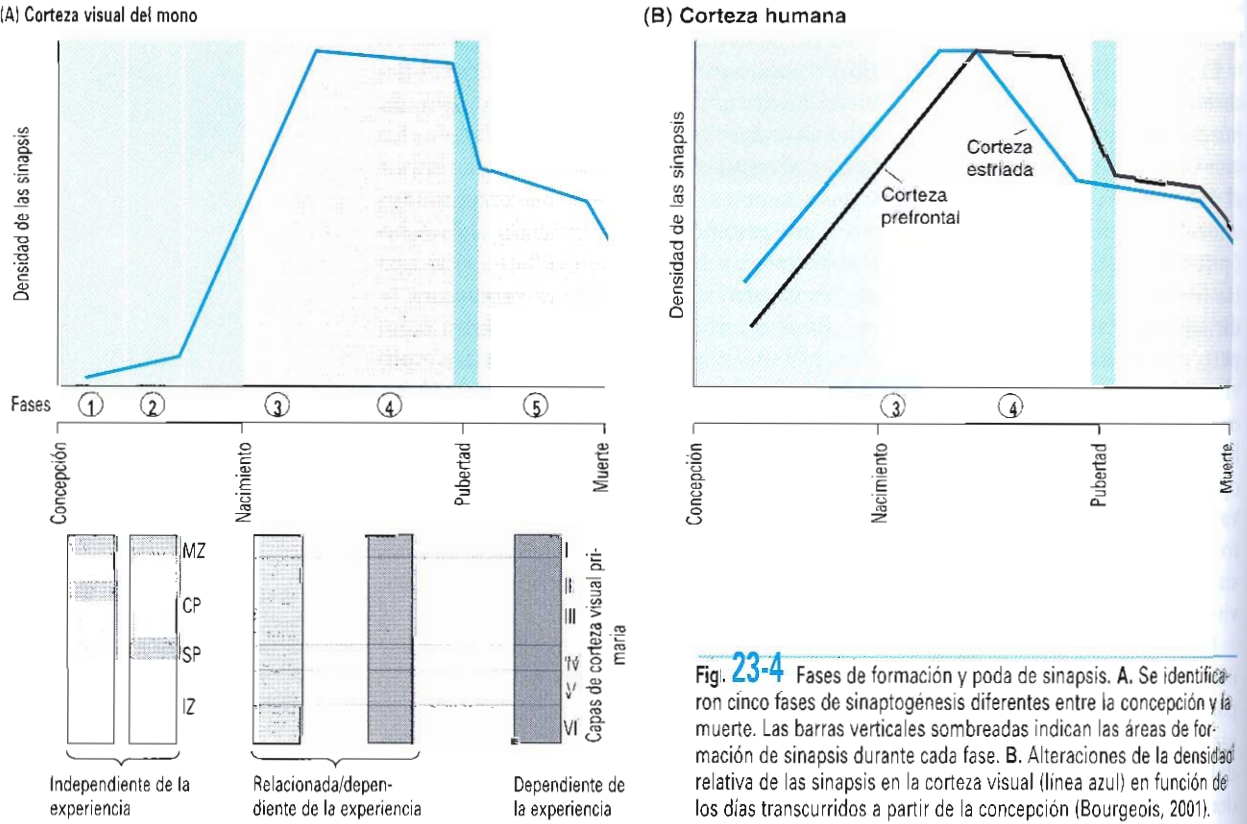


Fig. 23-4 Fases de formación y poda de sinapsis. A. Se identificaron cinco fases de sinaptogénesis diferentes entre la concepción y la muerte. Las barras verticales sombreadas indican las áreas de formación de sinapsis durante cada fase. B. Alteraciones de la densidad relativa de las sinapsis en la corteza visual (línea azul) en función de los días transcurridos a partir de la concepción (Bourgeois, 2001).

reducción de la cantidad de sinapsis es muy pronunciada y puede conducir a una disminución del 50% en relación con la cifra observada a los dos años de edad. Así, como durante el desarrollo, las sinapsis pueden formarse con gran rapidez, durante la adolescencia pueden desaparecer a una velocidad de hasta 100.000 por segundo. Los cambios del estado de ánimo tan habituales durante la adolescencia no deberían sorprender si se piensa en las rápidas modificaciones de la organización cerebral durante esta etapa de la vida.

En las fases 3 y 4, las sinapsis se forman por mecanismos expectantes de la experiencia y por mecanismos dependientes de la experiencia. El término *expectante de la experiencia* significa que el desarrollo sináptico está supeditado a la presencia de ciertas experiencias sensitivas para la organización de los circuitos corticales. Por ejemplo, en la corteza visual, las sinapsis dependen de la exposición a factores como la orientación, el color y el movimiento de las líneas. Se supone que los patrones generales de estas sinapsis son comunes a todos los miembros de una especie, siempre que los individuos reciban la experiencia adecuada. El término *dependiente de la experiencia* se refiere a la generación de sinapsis específicas de un organismo en la medida en que se producen como respuesta a experiencias específicas y personales. Por ejemplo, en el sistema visual estas sinapsis podrían asociarse con la recepción de información visual, específica como la relacionada con los rasgos de un rostro determinado.

La fase 5 se caracteriza por una estabilización en meseta del número de sinapsis durante la edad mediana de la vida, seguida de una declinación constante de la densidad sináptica vinculada con el envejecimiento y un descenso final rápido durante la senescencia, antes de la muerte. Todas las sinapsis de la fase 5 son dependientes de la experiencia.

Como se observa en la figura 23-4B, la pérdida de sinapsis no es uniforme en toda la extensión de la corteza cerebral y, probablemente, la declinación de las sinapsis en áreas sensitivas primarias, como el área IV, preceda a la pérdida de sinapsis en la corteza prefrontal. La estabilización e, incluso, la ligera declinación del número de sinapsis durante la edad adulta es un enigma difícil de descifrar, ya que el aprendizaje continúa durante la edad adulta y se supone que la formación de recuerdos exige la formación de nuevas sinapsis. Por lo tanto, cabe preguntarse por qué motivo no se observa un aumento de la cantidad de sinapsis correspondiente a la formación de los circuitos nerviosos que controlan los recuerdos nuevos. La única respuesta sencilla a esta pregunta sería que la experiencia modifica los circuitos nerviosos presentes y la generación de nuevas sinapsis de alguna manera se equilibra por la desaparición de sinapsis antiguas, pero esta respuesta no explica la preservación de una cantidad tan importante de recuerdos durante períodos prolongados.

Desarrollo glial

La formación de células gliales (astrocitos y oligodendrocitos) comienza después de la formación de la mayoría de las neuronas y continúa durante toda la vida. Aunque los axones pueden funcionar antes de rodearse de una vaina de mielina, la función nerviosa normal del adulto requiere la mielinización completa. En consecuencia, el grado de mielinización puede utilizarse como un indicador aproximado de la maduración cerebral.

A principios de la década de 1920, Paul Flechsig observó que la mielinización de la corteza cerebral humana comienza inmediatamente después del nacimiento y continúa casi hasta los 18 años de edad. Este investigador

Las zonas más claras se mielinizan en una fase muy tardía.

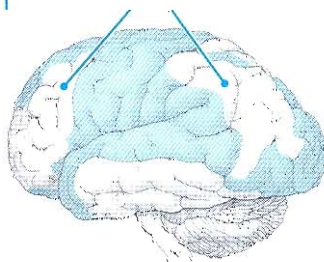


Fig. 23-5 Progreso de la mielinización en la corteza humana. El hecho de que las zonas de color claro se mielinicen en una fase muy tardía condujo a Flechsig a sugerir que su función podría ser cualitativamente distinta de la función de las zonas que maduran en una fase más temprana.

también advirtió que algunas regiones corticales están mielinizadas a los tres o cuatro años de edad, mientras que otras son casi completamente amielínicas en ese momento. La figura 23-5 muestra uno de los mapas cerebrales de Flechsig, en el cual las áreas sombreadas corresponden a la edad en la que se produce la mielinización. Flechsig supuso que las áreas que maduran con mayor rapidez eran las responsables del control de movimientos o sensaciones relativamente simples, y que las áreas de mielinización tardía serían las responsables del control de las funciones mentales superiores. En la actualidad, el grado de mielinización se evalúa mediante la RM. Es muy probable que durante la próxima década aumente el interés por estudios destinados a establecer correlaciones entre el desarrollo cognitivo y el desarrollo anatómico.

Estudios por imágenes del desarrollo encefálico

Hasta una fecha reciente, la aplicación de técnicas diagnósticas por imágenes funcionales en los estudios del desarrollo estaba limitada, sobre todo, por la necesidad de utilizar radiaciones potencialmente nocivas para el encéfalo en vías de desarrollo. Sin embargo, durante la última década, las técnicas de RM y RM funcional (RMf), las cuales no requieran radiaciones ionizantes, se adaptaron para su aplicación en niños y podrían modificar radicalmente el estudio del desarrollo cerebral humano. Hasta el presente se han publicado pocos trabajos relativos al uso de estos métodos, aunque dos grupos de investigadores (Casey y col. y Rapoport y col.) comenzaron a aportar datos interesantes.

En uno de esos estudios, Casey y col. registraron la actividad cortical en niños y adultos durante una prueba de inhibición de la respuesta presuntamente relacionada con la corteza prefrontal. El área de activación prefrontal resultó ser casi cuatro veces mayor en los niños que en los adultos, lo cual sugiere que, con la edad, las áreas corticales podrían adquirir mayor especificidad para la realización de ciertas tareas. Esta observación también podría sugerir que la tarea por realizar presentaba mayor dificultad para los niños que para los adultos y que su ejecución correcta requeriría una mayor activación del cerebro infantil.

La RM y la RMf también se utilizaron con otra finalidad. Rapoport y col. obtuvieron imágenes repetidas de RM de numerosos niños durante casi una década, lo cual permitió documentar las modificaciones volumétricas del cerebro en vías de desarrollo. Algunos de estos niños habían mostrado trastornos específicos de la conducta, por lo que los investigadores correlacionaron su desarrollo cerebral con las anomalías conductuales. Por ejemplo, se observaron anomalías del desarrollo cerebral en niños con un trastorno de déficit de la atención con hiperactividad (TDAH) y en niños con esquizofrenia aparecida durante la infancia.

El trastorno de déficit de la atención con hiperactividad se caracteriza por una ligera disminución (de alrededor del 4%) del volumen encefálico total que afecta tanto a la sustancia blanca como a la sustancia gris, alteraciones de los ganglios basales y una disminución muy importante (15%) del volumen de una región limitada del cerebelo posterior. Sin embargo, estas alteraciones estructurales no progresan a lo largo del tiempo. En cambio, los pacientes con esquizofrenia de comienzo en la infancia tienen un encéfalo de menor tamaño por una reducción del volumen de la sustancia gris cortical en el orden del 10%. Además, en estos pacientes se observó una pérdida progresiva del volumen de sustancia gris regional, sobre todo, de las regiones frontal y temporal, durante la adolescencia. Esta pérdida de sustancia gris se corresponde con la aparición de síntomas psiquiátricos más graves. En resumen, aunque el uso de los métodos por imágenes funcionales en las investigaciones del desarrollo se encuentra en una fase inicial, la RM y la RMf po-

drían modificar radicalmente los conceptos vigentes relacionados con el desarrollo encefálico normal y anormal.

El desarrollo de la capacidad para resolver problemas

Parece razonable suponer que a medida que una región determinada del encefalo madura, el individuo desarrollará conductas correlacionadas con la maduración de esa estructura cerebral. Este concepto fue defendido a ultranza por Eric Lenneberg, quien, en 1967, publicó un libro pionero titulado *Biological Foundations of Language*. Uno de los conceptos centrales de la obra es que la adquisición del lenguaje está ligada al desarrollo de áreas críticas en la corteza cerebral. Este concepto inmediatamente generó debates acerca de la validez de la correlación entre el desarrollo cerebral y el desarrollo conductual. En la actualidad, la correlación entre el desarrollo encefálico y la conducta está ampliamente aceptada, aunque continúa otorgándose gran importancia a las influencias de la experiencia y el aprendizaje sobre la conducta. Los psicólogos piensan que una conducta no puede manifestarse antes de que se hayan desarrollado los circuitos nerviosos que la controlan, pero una vez que estos circuitos se desarrollan, las conductas asociadas se manifiestan con rapidez y dependen, en gran medida, de la experiencia. Como ejemplo recurriremos al desarrollo de la capacidad para resolver problemas.

El primero que identificó estadios del desarrollo cognitivo fue el psicólogo suizo Jean Piaget. Piaget observó que la conducta de los niños podía utilizarse para determinar el grado de comprensión que éstos tienen del mundo exterior. Por ejemplo, cuando un niño pequeño levanta un trozo de tela para obtener un juguete oculto debajo de aquél se pone de manifiesto que el niño comprende que los objetos siguen existiendo aun cuando no puedan verse, conducta que se corresponde con el concepto de *permanencia del objeto*. La conducta de un niño también puede reflejar falta de comprensión; un ejemplo de ello está representado por la dificultad de los niños de muy corta edad para comprender el concepto de *conservación del volumen líquido*, el cual se adquiere alrededor de los 7 años. Un ejemplo típico es el del niño que mira el trasvase de un líquido coloreado de un recipiente bajo y ancho a un recipiente alto y cilíndrico. El hecho de que el segundo recipiente sea más alto le impide al niño comprender que el volumen de líquido es el mismo independientemente del aspecto del recipiente.

Cuadro 23-3 Estadios de Piaget del desarrollo cognitivo

Intervalo de edad típico	Descripción del estadio	Fenómenos evolutivos
Nacimiento a 18-24 meses	<i>Estadio 1: Sensitivo motor</i> Percepción del mundo por medio de los sentidos y los actos (mirar, tocar, emitir sonidos)	Permanencia del objeto Ansiedad frente a lo desconocido
Entre 2 y 6 años	<i>Estadio 2: Preoperacional</i> Representa objetos con palabras e imágenes pero carece de razonamiento lógico	Juego simbólico Egocentrismo Desarrollo del lenguaje
Entre 7 y 11 años	<i>Estadio 3: Operaciones concretas</i> Piensa con lógica acerca de los sucesos concretos; comprende analogías concretas y realiza operaciones aritméticas.	Conservación Transformaciones matemáticas
Alrededor de 12 años o más	<i>Estadio 4: Operaciones formales</i> Razona de forma abstracta	Lógica abstracta Potencial para el razonamiento moral maduro

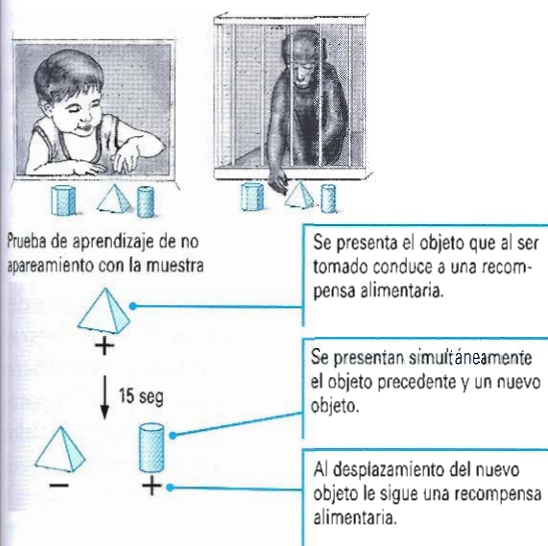
Estudiando el rendimiento de los niños en la realización de tareas, Piaget llegó a la conclusión de que el desarrollo cognitivo es un proceso continuo. Las estrategias de los niños para explorar y comprender el mundo se modifican constantemente. Estos cambios no son meramente una consecuencia de la adquisición de fragmentos específicos de información, sino que en ciertas fases del desarrollo se producirían alteraciones fundamentales de la organización del aparato de aprendizaje del niño y estas modificaciones dan lugar a nuevas formas de comprensión.

Piaget identificó cuatro estadios principales de desarrollo cognitivo que se resumen en el cuadro 23-3. El estadio 1 es el período sensitivomotor, que abarca desde el nacimiento hasta los 18 a 24 meses de edad. Durante este período, los niños aprenden a distinguir entre ellos mismos y el mundo exterior, toman conciencia de que los objetos existen aun cuando no sean visibles y adquieren cierto grado de comprensión acerca de las relaciones causa-efecto. El estadio 2, o período del pensamiento preoperacional, se extiende, aproximadamente, desde los dos años hasta los seis años. Durante esta etapa, los niños desarrollan la capacidad para formar representaciones mentales de los objetos en su mundo y representarlos con palabras y dibujos. El estadio 3 es el período de las operaciones concretas y va desde los 7 hasta los 11 años. Durante esta etapa, los niños pueden manipular mentalmente ideas concretas, como los volúmenes de líquido y las dimensiones de los objetos. El estadio 4 es el período de las operaciones formales, el cual comienza generalmente a partir de los 11 años de edad. Durante esta etapa, el niño muestra la capacidad para razonar en términos abstractos en lugar de hacerlo exclusivamente en términos concretos.

Si concebimos los estadios de Piaget como indicadores aproximados de cambios cualitativos del pensamiento del niño a medida que crece, cabe preguntarse cuáles son las modificaciones cerebrales que los producen. Uno de los indicadores posibles de las alteraciones cerebrales es la velocidad relativa del crecimiento encefálico. A partir del nacimiento, el encéfalo no crece con una velocidad constante, sino que su masa aumenta en mayor medida durante períodos que generalmente se conocen como **brotos de crecimiento**. Epstein efectuó un estudio de la relación entre el peso del cerebro y el peso corporal y observó que el desarrollo del cerebro se asociaba sistemáticamente con aumentos rápidos del volumen entre los 3 y 10 meses de edad (fenómeno responsable de un aumento del peso encefálico del orden del 30% alrededor de los 18 meses y entre los 2 y los 4 años, los 6 y los 8 años, los 10 y los 12 años y los 14 y los 16 años de edad. Durante cada uno de estos períodos de 2 años, el peso del encéfalo aumentó aproximadamente entre el 5 y el 10%). El crecimiento encefálico tiene lugar sin que se produzca un aumento simultáneo del número de neuronas, de manera que es muy probable que se deba al incremento de la cantidad de células gliales y de sinapsis. Si bien es improbable que el aumento del número de sinapsis suponga por sí solo un aumento significativo del peso encefálico, el crecimiento de las sinapsis se acompaña de una mayor demanda metabólica, lo cual conduce a un aumento del tamaño de las neuronas, la formación de nuevos vasos sanguíneos y la mayor producción de astrocitos.

Es lógico suponer que esta complejidad creciente de la corteza cerebral genere conductas más complejas y que durante cada brote de crecimiento se producirán modificaciones importantes y, tal vez, cualitativas, de la función cognitiva. Los primeros cuatro brotes de crecimiento coinciden con los cuatro estadios principales del desarrollo cognitivo descritos por Piaget. Esta concordancia sugiere que la aparición de cada estadio descrito por Piaget se acompañaría de alteraciones significativas de la función nerviosa. Por otra parte, las diferencias de la velocidad del desarrollo encefálico o, tal vez, la velocidad de maduración de grupos específicos de neuronas, explicarían las diferencias individuales de la edad en la cual se manifiestan los diversos procesos cognitivos identificados por Piaget. Aunque Piaget no identificó un

Procedimientos



quinto estadio de desarrollo cognitivo en la adolescencia avanzada, la presencia de un brote de crecimiento durante esta etapa de la vida sugiere que en realidad podría existir.

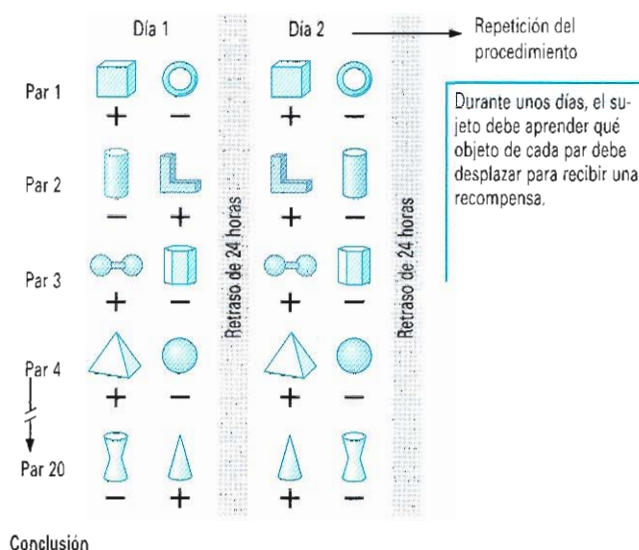
Una de las dificultades de correlacionar los brotes de crecimiento cerebral con el desarrollo cognitivo radica en que aquéllos representan indicadores superficiales de las modificaciones que se producen en el encéfalo. Es necesario conocer los procesos nerviosos que contribuyen al crecimiento del encéfalo y el sitio preciso en el cual se producen. Una forma de hacerlo es observar los intentos de un niño de resolver problemas específicos que son diagnósticos de lesión de regiones circunscritas del cerebro en los adultos. El rendimiento deficiente del niño en una tarea concreta implica que la región del encéfalo relacionada con su ejecución en los adultos aún no ha madurado completamente. Asimismo, si un niño es capaz de realizar una tarea pero no otra, es de suponer que ambas requieren el desarrollo de estructuras distintas del encéfalo y que su velocidad de maduración es diferente.

Overman y Bachevalier se basaron en estos principios lógicos para estudiar el desarrollo de las estructuras del cerebro anterior que participan del aprendizaje y la memoria en niños pequeños y en monos. La figura 23-6 muestra las pruebas que debieron llevar a cabo. La primera de las tareas consistió simplemente en aprender a desplazar un objeto para obtener un alimento como recompensa. Una vez que los sujetos aprendieron a realizarla, se les entrenó para llevar a cabo otras dos tareas que evaluarían la función de los lóbulos temporales y los ganglios basales, respectivamente.

En la primera de estas pruebas adicionales se presentó a los sujetos un objeto que podían desplazar para recibir un alimento como recompensa. Después de un breve lapso (15 seg) se les presentó dos objetos: el objeto original y un objeto nuevo. En este caso, los sujetos debían mover el objeto nuevo para obtener la recompensa. Se considera que esta tarea de *no apareamiento con la muestra* evalúa la capacidad para reconocer objetos, una función que depende de los lóbulos temporales. El sujeto sólo puede obtener la recompensa si reconoce el objeto original y *no* lo mueve.

La segunda de las tareas consistió en presentar un par de objetos y enseñar que uno de los objetos del par se asociaba invariablemente con una recompensa alimentaria y la elección del otro objeto no se recompensaba en ningún caso. Los investigadores añadieron dificultades presentándoles a los sujetos 20 pares diferentes de objetos de forma secuencial. Cada día se les

Prueba de aprendizaje de discriminación concurrente



Conclusión

Tanto los seres humanos como los monos aprenden la tarea de discriminación concurrente a una edad más temprana que la tarea de no apareamiento con la muestra, lo cual significa que las estructuras nerviosas que controlan la primera maduran antes que las que controlan la segunda.

Fig. 23-6 Experimento concebido para mostrar el orden de maduración de las estructuras del prosencéfalo que participan en los procesos de aprendizaje y memoria. En estas versiones del Aparato Geneal de Prueba de Wisconsin, la tarea consiste en desplazar un objeto para obtener una recompensa alimentaria. La tarea de no apareamiento con la muestra requiere la maduración del lóbulo temporal; la tarea de discriminación concurrente requiere la maduración de los ganglios basales (W. H. Overman, J. Bachevalier, M. Turner y A. Peuster, 1992).

permitió a los sujetos un ensayo por par. Esta tarea se conoce con el nombre de *discriminación concurrente* y tiene por finalidad determinar el grado de aprendizaje de la información específica para los objetos, una función que depende de los ganglios basales.

Los adultos realizan ambas tareas con facilidad, pero describen la discriminación concurrente como más difícil que la de no apareamiento con la muestra en la medida en que exige recordar mayor cantidad de información. La cuestión fundamental desde la perspectiva del desarrollo es en determinar si existe una diferencia en la edad a la cual los niños (o los monos) pueden realizar ambas tareas. Los resultados indican que los niños son capaces de efectuar la tarea de discriminación concurrente alrededor de los 12 meses de edad, pero comienzan a poder desarrollar con éxito lo que los adultos describen como la tarea más difícil alrededor de los 18 meses de edad. Estas observaciones implican que los ganglios basales, que se consideran esenciales para llevar a cabo la tarea concurrente, maduran con mayor rapidez que el lóbulo temporal, del cual depende la tarea de no apareamiento con la muestra.

Efectos del entorno sobre el desarrollo cerebral

El medio ambiente en el cual tiene lugar el desarrollo cerebral puede afectar significativamente, la conducta. Singh y Zingg comunicaron que los niños criados por lobos se comportan como lobos y tienen dificultades para socializarse. Por otra parte, Skeels describió informo que los niños que pasan de un orfanato de baja categoría a una institución para enfermos mentales muestran una inteligencia normal durante la edad adulta, mientras que aquellos que permanecen en el orfanato tienen un retraso mental persistente. Se intuye que los niños internados en una institución para enfermos mentales reciben un grado de atención por parte de los pacientes que no se observa en el orfanato. Los resultados de estudios recientes de los huérfanos rumanos adoptados por distintas familias después de la caída del régimen comunista revelan que, si bien tenían deficiencias graves del desarrollo, muchos de ellos (aunque no todos) experimentaron una recuperación importante (véase cap. 24 y también los artículos publicados independientemente por Ames, Gunnar y Rutter).

El factor clave para predecir el grado de recuperación fue la edad en el momento de la adopción. En un estudio realizado por Ames, los huérfanos rumanos adoptados antes de los cuatro meses de edad mostraban un CI medio, mientras que los adoptados a una edad media de 19 meses presentaban un CI más bajo y un cerebro de menor tamaño que el normal en los estudios de diagnóstico por imágenes. Por lo tanto, el cerebro tiene aparentemente la capacidad de recuperarse tras un breve período de privación, pero un período de carencia mayor de seis meses daría paso a alteraciones cerebrales significativas que no se recuperan por completo. Recordemos el caso de Genie, descrito en el capítulo 12. Genie, que había padecido privaciones sociales y de experiencias graves y una desnutrición crónica, mostró un retraso importante del desarrollo cognitivo, sobre todo en el área del lenguaje.

¿De qué manera las características del ambiente temprano de una persona afectan al desarrollo del sistema nervioso?. El cerebro es maleable, y elástico, como indica el término *plasticidad cerebral* utilizado por los neurocientíficos para describir las modificaciones constantes de la estructura cerebral que acompañan a la adquisición de experiencia: al menos a nivel microscópico, la estructura puede ser moldeada en distintas formas. Los cerebros expuestos a diferentes experiencias ambientales —no sólo externas, sino también a las que tienen lugar en el interior del organismo— se modelan de manera diversa. Los factores internos comprenden los efectos hormonales, las lesiones y las anomalías genéticas. En un estadio temprano de la vida, el desarrollo cerebral

es especialmente reactivo a esos factores internos, que a su vez afectan a la forma en la cual el cerebro reacciona a los efectos del medio ambiente, tanto externo como interno, sobre su desarrollo. Comenzaremos con el análisis del modo en el que la experiencia altera la estructura cerebral.

Efectos del ambiente sobre la organización cerebral

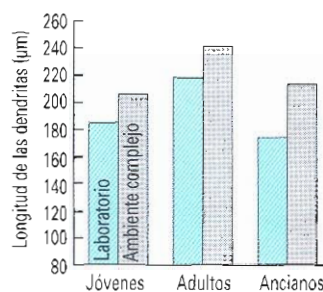
La manera más sencilla de evaluar los efectos del ambiente sobre el sistema nervioso es documentar las diferencias del tamaño encefálico. Los resultados de los estudios con animales demuestran que el tamaño de ciertas áreas corticales es entre un 10 y un 20% menor en los animales domésticos que en los animales de la misma especie y la misma raza criados en su hábitat natural. Estas diferencias se relacionan, al parecer, con factores que actúan en una etapa temprana de la vida, ya que los animales silvestres que luego son domesticados tienen cerebros del mismo tamaño que el de los animales criados en su hábitat natural. La parte del cerebro aparentemente más afectada por la crianza doméstica es la corteza occipital, la cual en algunos animales puede disminuir de tamaño en un 35%. Esta reducción podría relacionarse con el menor tamaño de los ojos y las retinas.

La exposición a un mundo complejo, por contraposición a un mundo empobrecido en estímulos, induce un aumento del tamaño cerebral, especialmente, de la neocorteza y, sobre todo, de la neocorteza occipital. Ese aumento de tamaño se acompaña de un aumento del número de células gliales, la longitud de las dendritas, la densidad de espinas dendríticas (sitio de la mayor parte de las sinapsis excitadoras) y el tamaño de las sinapsis. Aunque muchos investigadores pensaron que un cerebro joven mostraría mayores cambios que el cerebro adulto en respuesta a los estímulos de la experiencia, los datos disponibles indican que ambos responden, en realidad, de modo diferente a la misma experiencia. Kolb y col. demostraron, por ejemplo, que aun cuando la colocación de animales jóvenes y adultos en medios complejos con objetos diferentes para jugar se acompaña de un aumento de la longitud de las dendritas de las células piramidales en la corteza cerebral, la densidad de las espinas dendríticas *disminuye* en los animales más jóvenes y *aumenta* en los animales de mayor edad (fig. 23-7). Sin embargo, los beneficios funcionales son similares en unos y otros, y ambos grupos se desenvuelven mejor que los controles criados en ambientes más limitados en estímulos en la ejecución de tareas relacionadas con la habilidad motora y con el aprendizaje y la memoria.

Podría suponerse que las diferencias cualitativas de los cambios sinápticos dependientes de la experiencia en estas etapas diferentes de la vida deberían tener implicaciones funcionales. Existe la posibilidad de que en un animal cuyo cerebro haya sido estimulado o durante el desarrollo pueda modificarse con mayor facilidad en respuesta a la experiencia en una fase posterior de la vida. Un ejemplo es el del niño expuesto a diversos idiomas durante el desarrollo y que luego aprende otros idiomas con mayor facilidad que los niños con experiencia temprana en un solo idioma.

El hecho de que las experiencias muy tempranas puedan afectar a la estructura cerebral y la conducta en la edad adulta lleva a preguntarse si las experiencias prenatales —aquellas que tienen lugar durante las fases 1 y 2 y el estadio inicial de la fase 3 de la sinaptogénesis— también puedan alterar el desarrollo cerebral. Los resultados de diversos estudios revelan que los recién nacidos son capaces de identificar la voz materna que oyeron durante la vida intrauterina; en consecuencia, es posible que la experiencia prenatal *pueda* influir en el desarrollo encefálico. Gibb y col. manipularon la experiencia prenatal de ratas, colocando las hembras preñadas en ámbitos complejos o administrándoles estimulación táctil diaria. El resultado fue el aumento del tamaño cerebral en las crías, lo cual podría deberse al aumento del número de neuronas,

(A) Longitud de las dendritas



(B) Densidad de las espinas

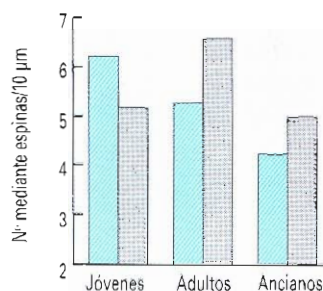
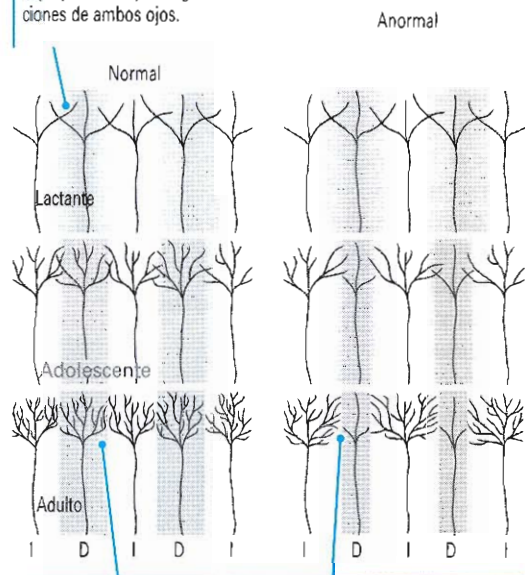


Fig. 23-7 Comparación de los efectos de tres meses de estancia en un ambiente complejo a partir de distintas edades sobre la longitud de las dendritas (A) y la densidad de las espinas dendríticas (B) en ratas. Aunque en los tres grupos etarios el aumento de la longitud de las dendritas fue similar, se observó una diferencia cualitativa de la densidad: en las ratas más jóvenes se documentó una declinación del número de espinas, mientras que en las ratas adultas se observó el efecto opuesto (Kolb, Gibb y Gorny, 2003).

Durante la lactancia se superponen las prolongaciones de ambos ojos.



En la edad adulta, el patrón normal se caracteriza por la ausencia de superposición de las arborizaciones terminales provenientes de cada uno de los ojos.

Si los párpados de un gato pequeño se ocultan para mantener cerrado el ojo durante una semana clave del desarrollo, las terminaciones provenientes del ojo cerrado se retraen y las del ojo abierto se expanden.

Fig. 23-8 Periodos clave del desarrollo. Durante el desarrollo posnatal de las columnas de dominancia ocular del gato, los axones penetran en la corteza, en donde desarrollan extensas arborizaciones terminales. I, ojo izquierdo; D, ojo derecho.

de células gliales o de ambas, o a un incremento del número de sinapsis. Las crías con cerebros de mayor tamaño obtuvieron mejores resultados en las pruebas cognitivas y motoras y de la misma manera que los animales criados en medios complejos en el período posnatal.

Experiencia y conectividad nerviosa

Ciertos trastornos oculares, como las cataratas y el astigmatismo, en una fase temprana de la vida provocan alteraciones de la visión que persisten aun después de corregir los defectos ópticos. Los adultos que han tenido cataratas durante toda la vida y finalmente fueron operados para permitir que la luz impresionara la retina tienen dificultades en el aprendizaje de la identificación de los objetos percibidos. Se piensa que este trastorno visual, denominado **ambliopía** (disminución de la visión sin lesión obvia de los ojos), sería causado por alteraciones del sistema nervioso central. Los resultados de estudios conductuales demostraron que la ambliopía puede ser producida en animales; el fenómeno se analizó detalladamente en estudios con gatos y monos.

Hubel y Wiesel abordaron este problema preguntándose de qué manera la organización funcional del sistema visual podría verse afectada por la supresión de la estimulación aferente visual a uno de los ojos. Estos investigadores sabían que los impulsos procedentes de cada ojo se dirigen a columnas alternas y adya-

centes, denominadas columnas de dominancia ocular, en el área V1 (en cada una de estas columnas, el ojo dominante es el opuesto, como señala la figura 23-8). Esta disposición alterna de los impulsos procedentes de ambos ojos desempeñaría un papel importante en la fusión de las imágenes percibidas por cada ojo.

La cuestión específica que evaluaron Hubel y Wiesel era si la limitación de la experiencia visual a un solo ojo alteraba la estructura de las columnas de dominancia ocular. Los investigadores descubrieron que si se cosen ambos párpados de un ojo en una etapa temprana de la vida, el ojo actúa, esencialmente, como si estuviese ciego durante varias semanas después de su apertura, aunque la función mejora en cierto grado a medida que transcurre el tiempo. Los resultados de estudios de registros celulares indican que la estimulación del ojo previamente cerrado no activa a las células de la corteza cerebral o que, en los pocos casos en los que esta activación se produce, las células corticales presentan grandes anomalías. Estos estudios también indican que, cuanto más temprana es la supresión funcional menor será la duración del período de privación necesaria para provocar efectos y mayor será la gravedad de éstos.

Los resultados confirman que la privación de estímulos ambientales puede retrasar el desarrollo y que estos efectos son mayores si aquella tiene lugar en una fase temprana de la vida. Estudios realizados más tarde por otros investigadores revelaron que el funcionamiento anormal del ojo privado de estímulos se debía, en parte, al debilitamiento de las conexiones nerviosas de ese ojo por la falta de experiencia visual, como se muestra en la figura 23-8. Aparentemente, la experiencia visual es necesaria para validar (reforzar) las conexiones funcionales del cerebro. La ausencia de actividad conduce a la pérdida de las sinapsis. El principio de pérdida de la función por falta de uso es válido para todo el sistema nervioso en general, aunque el efecto de la privación de experiencia no siempre es tan grave como en el ejemplo mencionado anteriormente.

¿Es posible modificar el sistema visual mediante una manipulación menos drástica que la supresión sensorial completa? Hirsch y Spinelli les colocaron lentes a crías de gato de manera que una de las retinas focalizara un conjunto

de franjas horizontales y la otra un conjunto de franjas verticales. Después de retirar las lentes, los autores observaron que el ojo estimulado con franjas horizontales durante el período de exposición respondía exclusivamente a estímulos orientados cerca del plano horizontal y el ojo estimulado con franjas verticales durante el período de exposición respondía exclusivamente a estímulos orientados cerca del plano vertical. Estos hallazgos se confirmaron mediante estudios en gatos pequeños criados en un entorno de franjas exclusivamente o de puntos exclusivamente o en un ambiente desprovisto de movimientos. En realidad, los estudios realizados por Blakemore y Mitchell indican que una sola hora de exposición en el 28º día después del nacimiento es suficiente para que una unidad cortical responda preferentemente a un patrón de estímulos determinado.

Considerados conjuntamente, los trabajos sugieren que el sistema visual está genéticamente programado para establecer conexiones normales y responder de forma normal pero que puede perder gran parte de esta capacidad si no es ejercitado durante los primeros meses de vida. La eliminación parcial del sistema conduce a una disminución parcial de la capacidad funcional. Además, la parte del sistema deprivada de estímulos se inhibe por las partes residuales funcionantes, lo cual refuerza el déficit. Por último, si se crea un medio en el que el sistema es expuesto a un solo tipo de estímulos, las células del sistema desarrollan una preferencia por este tipo de estímulos.

Plasticidad de las zonas de representación en el cerebro en desarrollo

La dependencia entre la organización cortical y la experiencia no sólo puede observarse en un encéfalo expuesto a experiencias limitadas, sino también en el encéfalo sometido a experiencias más complejas. Consideremos, por ejemplo, el efecto de la práctica de alguna actividad de destreza, como aprender a tocar un instrumento musical, durante varias horas del día a lo largo de varios años en el curso de la infancia. Elbert y col. estudiaron personas que tocaban instrumentos de cuerda para ejemplificar la forma en la cual la experiencia puede alterar la organización de los mapas sensitivomotores de la mano. En estas personas, todos los dedos de la mano excepto el pulgar se utilizan continuamente durante la digitación de las cuerdas: el pulgar sujeta el instrumento y es menos activo. La mano derecha mueve el arco, actividad que también requiere un menor grado de movimiento de los dedos.

Los estudios por imágenes del cerebro no sólo demostraron que la representación de los dedos de la mano izquierda ocupaba mayor espacio que el pulgar izquierdo o los dedos de la mano derecha, sino que la magnitud del cambio era directamente proporcional a la edad en la que había comenzado el entrenamiento, como se aprecia en la figura 23-9. El tamaño de la zona

que representa a los dedos de la mano izquierda era mayor en las personas que habían comenzado un entrenamiento regular antes de los 13 años; es decir, antes de la pubertad, pero aun cuando el entrenamiento se hubiese iniciado en una fase posterior de la vida, el tamaño de la zona de representación de los dedos más activos seguía siendo mayor que el observado en sujetos sin entrenamiento musical. Un estudio posterior reveló efectos similares sobre la zona de representación de las frecuencias sonoras producidas por el piano en la corteza auditiva de pianistas.

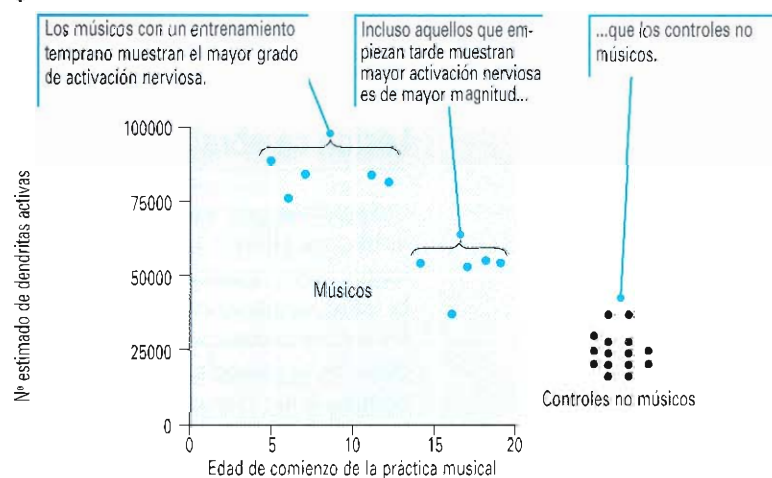
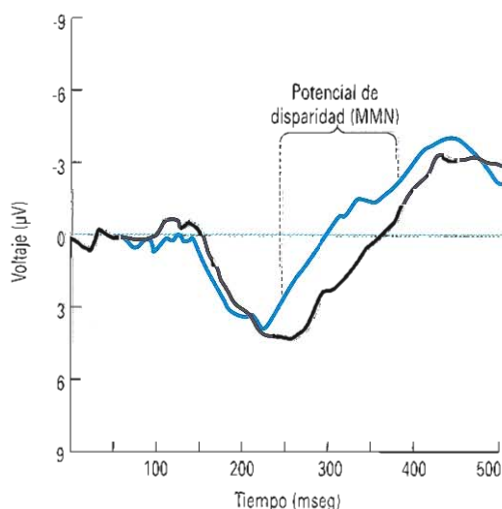


Fig. 23-9 Efectos de la experiencia. En este gráfico se correlaciona la edad en la que los sujetos comenzaron a practicar la ejecución de instrumentos de cuerda con el grado cuantitativo de activación nerviosa que mostraron en respuesta a la estimulación táctil del quinto dedo de la mano izquierda (Elbert y col., 2001).



Fig. 23-10 Niño con un casco para el registro de los PRE. A la derecha se ofrece un ejemplo de señal de potencial de disparidad (MMN). Una onda proviene de una señal estándar de un sonido y la otra onda proviene de una señal aberrante. El MMN es la diferencia entre ambas ondas. Si el cerebro detecta la diferencia entre estas dos ondas, se produce una disparidad, pero si no discrimina entre ambas señales, no se produce ninguna discrepancia (Kuhl, 1999).



Una de las características de la percepción del habla humana radica en que los adultos son capaces de diferenciar los distintos sonidos del lenguaje en su idioma nativo, pero a menudo tienen dificultades de distinguir los sonidos correspondientes a otros idiomas. Por ejemplo, es bien conocida la dificultad de las personas cuyos idiomas nativos son el japonés o el coreano para diferenciar entre la “r” y la “l” en español y en inglés. Werker y Tees compararon la capacidad de los lactantes de establecer diferencias entre los sonidos del habla de idiomas muy distintos entre sí, como el inglés, el hindi (de India) y el salish (lenguaje de ciertos aborígenes de los Estados Unidos). Los resultados de esos estudios revelaron que los niños de muy corta edad eran capaces de discriminar los sonidos de diferentes lenguajes sin tener una experiencia previa, pero que esta capacidad disminuía durante el primer año de vida.

En trabajos realizados por otros investigadores, este fenómeno se examinó apelando a potenciales relacionados con diferentes sucesos, con el uso del llamado potencial de disparidad. Cuando a un lactante se le repiten sonidos del habla, como los fonemas “l, l, l...” y en el medio de ellos se introduce un sonido distinto, por ejemplo “r”, si la diferencia de sonidos es detectada por el sistema auditivo, el PRE muestra una deflexión negativa, es decir, un potencial de disparidad, como se observa en la figura 23-10. En estudios realizados por varios equipos de investigadores (véanse las revisiones de Elbert y col. y de Kuhl) se detectaron MMN para sonidos del habla específicos del lenguaje en niños de 6 meses de edad, pero esta distinción deja de observarse en niños de 12 meses. Los resultados implican que la representación auditiva de los sonidos depende, en cierta medida,

del sesgo resultante del entorno lingüístico del lactante.

El conocimiento de cómo se reorganiza la corteza puede utilizarse para tratar déficit cognitivos en los niños. Por ejemplo, algunos niños en edad preescolar sin alteraciones psiquiátricas o neurológicas evidentes tienen serias dificultades para aprender el lenguaje y esta deficiencia se denomina *trastorno específico del lenguaje*. Una teoría sugiere que podría deberse a una representación anómala de los sonidos del habla en el

sistema auditivo. Si fuese correcta, el entrenamiento específico debería acompañarse de una mejoría, lo cual ocurre en realidad (para mayores detalles, véase cap. 24).

Lesión cerebral y plasticidad

Sabiendo que una lesión de la corteza frontal izquierda podía eliminar el habla, en 1868, Cotard observó niños que habían sufrido lesiones frontales izquierdas y a pesar de ello mostraban un desarrollo normal del lenguaje en la edad adulta. Esta observación generó la idea de que las lesiones cerebrales tenían consecuencias menos graves y de menor duración si se producían durante la infancia. Más adelante, en la década de 1930, Margaret Kennard comparó los efectos de lesiones unilaterales de la corteza motora en monos lactantes y adultos y comprobó que los déficit de los monos lactantes eran más leves que los de los monos adultos.

NEUROIMÁGENES

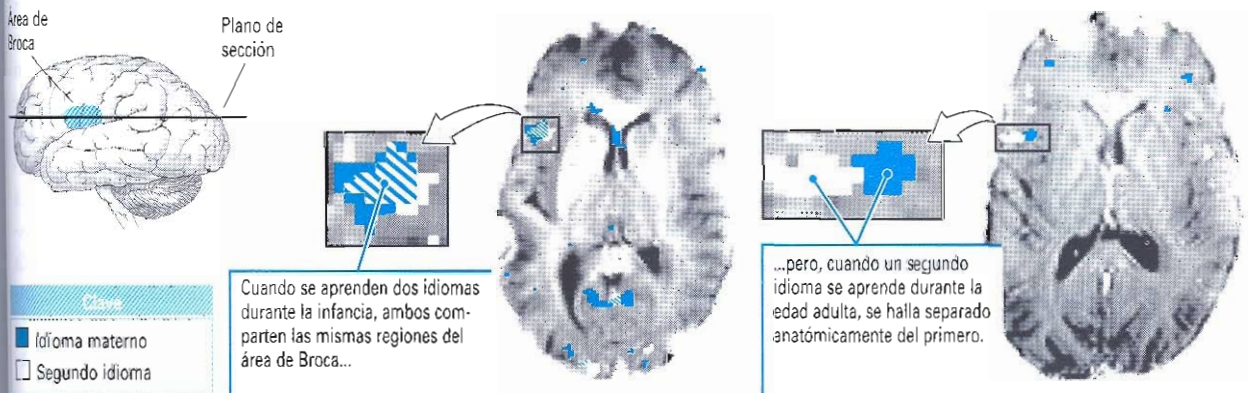
Áreas corticales diferentes para segundos idiomas

A los niños, por lo general, les resulta más fácil que a los adultos aprender otro idioma y hablar todos los idiomas aprendidos con el mismo acento que un nativo. Para determinar si la edad en el momento de la adquisición del lenguaje puede afectar a la forma en la cual se representa en el cerebro, Kim y col. recurrieron a la RMf para establecer la relación espacial entre el idioma materno y un segundo idioma en la corteza.

Se solicitó a personas bilingües que representaran mentalmente (sin relatarlos en voz alta) los sucesos que se habían producido durante cierto período del día anterior (por ejemplo, la mañana). Los investigadores utilizaron un idioma diferente durante cada estudio. Algunas de estas personas habían aprendido un segundo idioma durante la infancia y otras durante la edad adulta. Como era de esperar, en tareas relacionadas con la generación de oraciones, en todos los casos se observó la activación de las áreas de Broca y de Wernicke. Hubo una diferencia entre las personas que habían aprendido el segundo idioma durante la infancia o durante la edad adulta en la región correspondiente al área de Broca, pero no en el área de Wernicke.

Como se observa en la figura, cuando el segundo idioma fue adquirido durante la infancia, la activación en el área de Broca muestra una superposición virtualmente completa de ambas lenguas, mientras que en los sujetos que habían aprendido el segundo idioma durante la edad adulta se advirtió una separación anatómica de ambas lenguas. Esta separación espacial de ambos idiomas en el área de Broca sugiere que la adquisición del idioma podría alterar la organización funcional de este área. En consecuencia, a medida que un niño aprende idiomas, el área de Broca experimentaría alteraciones según el tipo de idioma aprendido. Aparentemente, una vez que se modifica esta región, no experimenta un cambio ulterior y los otros idiomas aprendidos durante la edad adulta requieren el empleo de áreas corticales adyacentes.

(K. H. S. Kim, N. R. Relkin, K. Young-Min Lee y J. Hirsch. Distinct cortical areas associated with native and second languages. *Nature*. 388:171-174, 1997.)



Representaciones corticales de la adquisición de un segundo idioma (Kim y col., 1997).

La generalización de que las lesiones que se producen durante la lactancia afectan en menor medida la función correspondiente pasó a conocerse como *principio de Kennard*. Durante un tiempo, esta noción fue ampliamente aceptada, pero los neurocientíficos comenzaron a observar que más temprano no siempre significaba mejor y, a veces, era peor. Por ejemplo, Donald Hebb puso de manifiesto que el pronóstico de los niños que habían padecido lesiones prefrontales durante la lactancia o la primera infancia era muy desfavorable. En último caso, el efecto de una lesión cerebral depende de la conducta implicada, la magnitud y la localización de la lesión y la edad precisa en la que ésta se produjo. Con respecto a la función cognitiva en el ser humano, es evidente que el habla subsiste al daño cerebral temprano, pero

es posible que se pierdan algunos elementos sintácticos y algunas funciones no lingüísticas y descienda la capacidad intelectual general.

Efectos de la edad

La edad es un factor determinante de la importancia de los efectos de las lesiones tempranas. Se identificaron tres períodos etarios críticos: antes del año de edad, entre 1 y 5 años y después de los 5 años. Las lesiones que tienen lugar antes del año suelen causar déficit de mayor magnitud que los asociados con lesiones más tardías. Las lesiones que acaecen entre el año y los 5 años son seguidas de cierto grado de reorganización de la función cerebral, incluida la recuperación de las funciones lingüísticas. En el caso de las lesiones que sobrevienen después de los 5 años, la recuperación funcional es mínima o nula. Por ejemplo, en una comparación de los efectos de lesiones producidas antes del año de edad y después del año de edad, Riva y Cazzaniga observaron que las más tempranas se asociaban con una mayor reducción del CI que las más tardías. De estas observaciones relacionadas con los efectos del daño encefálico sobre el desarrollo del lenguaje puede determinarse que la forma en la cual el cerebro adquiere el lenguaje varía de acuerdo con el momento evolutivo que se considere. Otras evidencias que avalan esta hipótesis se describen en la neuroimagen de la página 627.

Efectos del daño cerebral sobre el lenguaje

Los trastornos del lenguaje resultantes de una lesión cerebral en niños pequeños, generalmente, son de breve duración y la recuperación suele ser casi completa. Esta afirmación es válida aun cuando los trastornos del lenguaje secundarios a lesiones del hemisferio derecho sean más frecuentes en los niños que en los adultos (alrededor del 8% frente al 2%, respectivamente) (cuadro 23-4). El estudio de Bassier, según el cual un 35% de los niños pequeños con lesiones del hemisferio derecho padece afasia, se considera inexacto, ya que muchos de estos niños, posiblemente, habían sufrido lesiones bilaterales. Alajouanine y Lhermitte estudiaron 32 casos de afasia infantil y observaron trastornos de la escritura en todos ellos y deficiencias de la lectura en la mitad, aproximadamente, además de dificultades del habla. Seis meses después de la lesión, estos investigadores observaron la recuperación completa del lenguaje espontáneo en un tercio de estos niños y una mejoría importante en los restantes. La reevaluación después de transcurrido un año o más de la lesión reveló que 24 de los 32 niños mostraban un lenguaje normal o ca-

Cuadro 23-4 Resumen de estudios de afasia resultante de lesiones unilaterales

Estudio	Intervalo de edad de los sujetos	Nº de casos	Porcentaje con lesiones del hemisferio derecho
Lesiones en la infancia			
Guttman, 1942	2-14	15	7
Alajouanine y Lhermitte, 1965	6-15	32	0
McCarthy, 1963	Después de la adquisición del lenguaje	114	4
Basser, 1962	Antes de los 5 años	20	35
Hécaen, 1976	3,5-15	17	11
Total	2-15	198	8
Lesiones en el adulto			
Russell y Espir, 1961	-	205	3
Hécaen, 1976	-	232	0,43
Total	-	437	1,6

Fuente: Krashen, 1973, y Hécaen, 1976.

Cuadro 23-5 Frecuencia de diferentes síntomas en 15 casos causados por lesiones del hemisferio izquierdo durante la infancia

Síntoma	Nº de casos	Porcentaje	Evolución de los síntomas
Mutismo	9	60	Entre 5 días y 30 meses
Trastornos de la articulación del habla	12	80	Persistentes en 4 casos
Trastornos de comprensión verbal auditiva	6	40	Persistentes en 1 caso
Trastornos de denominación	7	46	Persistentes en 3 casos
Parafasia	1	7	Desaparición
Trastornos de la lectura	9	60	Persistentes en 3 casos
Trastornos de la escritura	13	86	Persistentes en 7 casos
Apraxia facial	2	-	Transitorias
Acalculia	11	-	No informada

Fuente: Hécaen, 1976.

si normal, aunque 14 aún presentaban cierto grado de disgrafía; 22 de ellos pudieron finalmente reanudar la escolaridad.

Asimismo, Hécaen realizó un seguimiento de la recuperación poslesional de la afasia y correlacionó los síntomas de 15 niños con lesiones unilaterales del hemisferio izquierdo, como se observa en el cuadro 23-5. Además de padecer trastornos del habla, casi todos estos niños tuvieron dificultades para escribir y calcular. De los 15 niños, 5 evolucionaron hacia una recuperación completa en el curso de 6 semanas a 2 años. La mayoría de los niños restantes mejoraron significativamente; en muchos casos, el único déficit residual consistió en una leve dificultad para escribir; estas observaciones son similares a las realizadas por Alajouanine y Lhermitte.

Woods y Teuber estudiaron alrededor de 50 pacientes con una lesión prenatal o posnatal temprana del hemisferio izquierdo o del derecho. Estos investigadores utilizaron hermanos sanos como controles y llegaron a las siguientes conclusiones:

1. El lenguaje subsiste una lesión del hemisferio izquierdo.
2. Gran parte de esta recuperación sería atribuible a la apropiación de una zona del lenguaje potencial en el hemisferio derecho.
3. Este desplazamiento de la localización del lenguaje no es gratuito y se acompaña de un deterioro de algunos aspectos de la orientación visuoespacial.
4. Las lesiones tempranas del hemisferio derecho provocan trastornos similares a los asociados con esas mismas lesiones durante la edad adulta.

En otros términos, si un niño sufre una lesión del hemisferio izquierdo que provoca una hemiplejía derecha, las funciones relacionadas con el lenguaje se recuperarán en mucha mayor medida que después de una lesión similar en el adulto, presuntamente, porque una parte o la totalidad de las habilidades lingüísticas se desplazan hacia el hemisferio derecho. Se piensa que la suma de estas funciones al hemisferio derecho se produce a costa de ciertas funciones visuoespaciales. Por otra parte, una lesión del hemisferio derecho asociada con una hemiplejía izquierda no afecta a la función del lenguaje.

La figura 23-11 muestra un resumen de este tipo de resultados obtenidos de puntuaciones verbales y de rendimiento de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos (Wechsler Adult Intelligence Scale). Las lesiones del hemisferio izquierdo se acompañan de una reducción de ambas puntuacio-

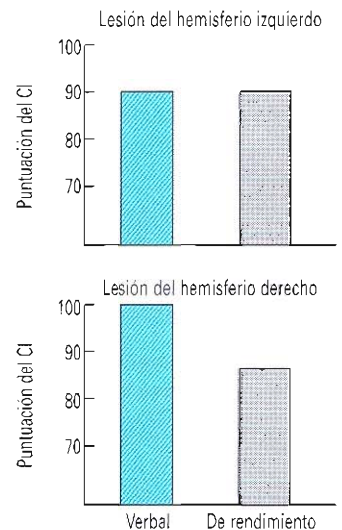


Fig. 23-11 Puntuaciones del CI en las subpruebas de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos. Durante la infancia, estos adultos sufrieron una lesión del hemisferio izquierdo o derecho, determinada por la presencia de hemiparesias. Obsérvese que las lesiones del hemisferio izquierdo disminuyen las puntuaciones para las pruebas verbales y de rendimiento, mientras que en las lesiones del hemisferio derecho solo se reduce la puntuación de las pruebas de rendimiento (el CI promedio es 100). Los resultados sugieren que si el lenguaje se desplaza hacia el hemisferio derecho, sus funciones habituales son eliminadas para adaptarse al cambio. Estos resultados también sugieren que el desplazamiento de las funciones del hemisferio derecho es insuficiente para interferir con el lenguaje (Teuber, 1975).

nes, mientras que las lesiones del hemisferio derecho se caracterizan por la reducción de las puntuaciones de rendimiento exclusivamente. En un estudio posterior, Woods examinó los efectos de las lesiones antes del año de edad. El hallazgo principal de este estudio consistió en que las lesiones del hemisferio derecho redujeron el CI relacionado con las funciones verbales y de rendimiento. Riva y Cazzaniga confirmaron esos resultados y comprobaron que las lesiones que se producen antes del año de edad provocan, en conjunto, trastornos más graves que las que tienen lugar después del año.

Tras una lesión cerebral producida entre el año y los 5 años de edad no se recuperan todos los aspectos del lenguaje. Woods observó que durante una prueba de repetición a velocidad, la cual requiere que una persona repita pasajes a medida que se leen en voz alta, los déficit en los adultos son similares, independientemente de que la lesión afecte al hemisferio derecho o al izquierdo. Las lesiones que se producen durante la primera infancia provocan trastornos virtualmente idénticos, aun cuando las lesiones del hemisferio izquierdo no afectan significativamente al habla.

Reorganización del lenguaje

La prueba de que después de una lesión cerebral temprana el lenguaje se conserve por el desplazamiento de su control hacia el hemisferio contralateral permite plantearse tres interrogantes: ¿Cuáles son las funciones del lenguaje transferidas? ¿Qué tipo de lesión cerebral determina esta transferencia? ¿En qué espectro de edades es posible ese desplazamiento? Rasmussen y Milner resolvieron los dos primeros interrogantes mediante la realización de estudios experimentales, pero aún se carece de una respuesta clara para la tercera pregunta.

Mediante la inyección intracarotídea de amobarbital sódico y pruebas de escucha dicótica (véase cap. 11), Rasmussen y Milner localizaron el lenguaje en un número importante de pacientes que habían sufrido una lesión del hemisferio izquierdo en una fase temprana de la vida y fueron hospitalizados varios años después por la aparición de complicaciones. Esos investigadores descubrieron que los pacientes podían dividirse en tres grupos (cuadro 23-6). En el primer grupo, el habla estaba localizada en el hemisferio izquierdo; en el segundo grupo, el lenguaje mostraba una representación bilateral y en el tercer grupo, el habla estaba localizada en el hemisferio derecho. En los pacientes en quienes el lenguaje estaba localizado en el hemisferio izquierdo se comprobó que la lesión no invadía la zona anterior del lenguaje (área de Broca) ni la zona posterior del lenguaje (área de Wernicke).

La figura 23-12A muestra ejemplos de daño encefálico no asociado con un cambio de la lateralización del lenguaje. Las dos lesiones representadas son de gran tamaño pero, a pesar de ello, las pruebas de escucha dicótica revelaron una superioridad del oído derecho (lo cual indica que el lenguaje de una persona se localiza en el hemisferio derecho). Durante la prueba con amobarbital sódico los pacientes se mantuvieron en silencio durante las pruebas de denominación (por ejemplo, identificar objetos después de que el examinador los

Cuadro 23-6 Modificaciones de la representación hemisférica del lenguaje después de una lesión cerebral temprana

		PORCENTAJE CON REPRESENTACIÓN DEL LENGUAJE		
	Mano dominante	Izquierdo	Bilateral	Derecho
Ausencia de lesión temprana	Derecha	96	0	4
	Izquierda o ambas	70	15	15
Lesión temprana	Derecha	81	7	12
	Izquierda o ambas	28	19	53

Fuente: Rasmussen y Milner, 1975. pp. 248-249.

levante y pregunte “¿Qué es esto?”) y las pruebas de repetición (por ejemplo, “Nombre los días de la semana en orden sucesivo.”) después de la inyección en el hemisferio izquierdo. El área de color azul en la parte superior de la figura 23-12A indica la localización de las zonas anterior y posterior del lenguaje.

En la figura 23-12B se indica una lesión que condujo al desplazamiento completo del lenguaje hacia el hemisferio derecho. Este paciente mostró una superioridad del oído izquierdo durante las pruebas de escucha dicótica y se mantuvo en silencio durante las pruebas de denominación y repetición de series después de la inyección de amobarbital sódico en el hemisferio derecho. Obsérvese que la lesión invadió las zonas anterior y posterior del lenguaje, lo cual representa un hallazgo característico en pacientes en quienes el lenguaje pasa a ser controlado por el hemisferio derecho tras una lesión del hemisferio izquierdo.

Las figuras 23-12C y D son ejemplos de daño cerebral en pacientes con una representación bilateral del lenguaje. El paciente cuya lesión se muestra en la figura 23-12C había padecido una lesión extensa del lóbulo frontal a los 6 años de edad que invadió la zona anterior del lenguaje. A los 18 años este paciente era diestro y mostró una superioridad del oído derecho para los dígitos y una superioridad del oído izquierdo para las melodías. En cuanto a la prueba con amobarbital sódico, la inyección en el hemisferio izquierdo se acompañó de un trastorno de la repetición de series de elementos (contar, nombrar los días de la semana hacia adelante o hacia atrás o deletreo oral) pero un déficit más leve de la denominación. La inyección en el hemisferio derecho provocó trastornos de la repetición de series y la denominación.

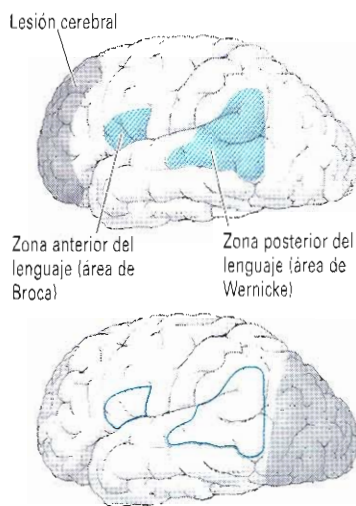
Como se asume que la superioridad del oído derecho para los dígitos es una indicación de que el lenguaje se localiza en el hemisferio izquierdo y que el déficit de la repetición de series después de la inyección de amobarbital sódico en el hemisferio izquierdo es una indicación de indemnidad de la función del lenguaje en la zona posterior izquierda del habla, puede deducirse que la lesión no determinó un desplazamiento completo desde la zona posterior izquierda del lenguaje. Los déficit de la denominación después de la inyección de amobarbital sódico en el hemisferio derecho permiten suponer que la función del lenguaje de la zona anterior del hemisferio izquierdo se desplazó hacia el hemisferio derecho.

La figura 23-12D muestra una lesión posterior extensa que se produjo a los 2,5 años de edad. La evaluación a los 16 años mostró que el paciente era zurdo y presentaba una superioridad del oído izquierdo para los dígitos y las melodías. La prueba del amobarbital sódico reveló déficit de la denominación después de la inyección en el hemisferio izquierdo y en el hemisferio derecho, mientras que la repetición de series fue normal después de la inyección en el hemisferio izquierdo, pero defectuosa después de la inyección en el hemisferio derecho. En este caso, la lesión extensa posterior que ocurrió en una fase temprana de la vida, aparentemente determinó que las funciones del lenguaje de la zona posterior se desplazaran hacia el lado derecho, mientras que la zona anterior del lenguaje conservó cierto grado de función.

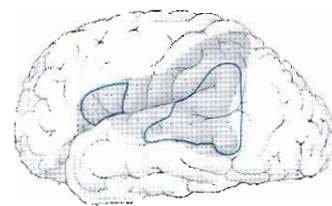
Los resultados descritos y, sobre todo, los hallazgos de Rasmussen y Milner muestran que el lenguaje presenta una clara asociación con el hemisferio izquierdo y no abandona esta localización excepto en caso de destrucción de la totalidad del centro del habla (y, aun así, es posible que el desplazamiento

Fig. 23-12 Relaciones entre una lesión cerebral temprana y las modificaciones de la organización del lenguaje en los hemisferios cerebrales. **A.** El lenguaje permaneció en el hemisferio izquierdo después de lesiones anteriores y posteriores (gris oscuro). Las superficies de color azul en la ilustración superior indican la localización de las zonas del lenguaje. **B.** Lesión anteroposterior que causó la transferencia del lenguaje al hemisferio derecho. **C.** Lesión anterior que determinó que la zona del lenguaje anterior se desplazara hacia el hemisferio derecho. **D.** Lesión posterior que determinó que la zona del lenguaje posterior se desplazara hacia el hemisferio derecho (Rasmussen y Milner, 1977).

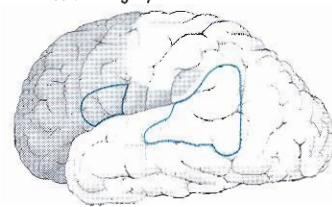
(A) No hay desplazamiento del lenguaje



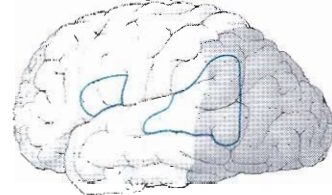
(B) Desplazamiento completo del lenguaje



(C) Desplazamiento de las funciones anteriores del lenguaje



(D) Desplazamiento de las funciones posteriores del lenguaje



hacia la derecha sea sólo parcial). Se piensa que esta asociación es consecuencia de la organización innata especial del hemisferio izquierdo. Durante la evaluación de sus pacientes con lesiones del hemisferio izquierdo en una fase temprana de la vida, Rasmussen y Milner también observaron que las lesiones del hemisferio izquierdo que se producen pasados los 5 años de edad rara vez causan alteraciones de las características del lenguaje, y de este hallazgo infirieron que la recuperación después de los 6 años no se debería a la transferencia de la función del lenguaje al hemisferio opuesto sino a un proceso de reorganización intrahemisférica durante el cual es posible que las zonas circundantes adquieran la capacidad de ejercer cierto control sobre el lenguaje. El estudio realizado por Woods y Teuber aporta nuevas pruebas en esta dirección. Debe recordarse que, como señala la figura 23-11, el descenso de las puntuaciones del CI en las pruebas de función verbal y de rendimiento se observa tras una lesión del hemisferio izquierdo pero no después de lesiones del hemisferio derecho, lo cual se opone al concepto de que el hemisferio derecho tiene un potencial lingüístico equivalente al del hemisferio izquierdo.

Aunque los datos disponibles avalan la hipótesis de la localización del lenguaje en el lado izquierdo, existen motivos para pensar que aún sigue siendo necesaria una validación funcional; es decir, que se requiere la práctica del lenguaje para establecer el predominio del hemisferio izquierdo. Woods informó que si la lesión del hemisferio izquierdo se produce antes del año de edad aparecen déficits graves del CI verbal y de rendimiento, mientras que si ocurre después del año no se comprueban anomalías de ninguna de estas funciones. Las lesiones del hemisferio derecho sólo reducen el CI para el rendimiento, cualquiera que sea la edad en la cual se producen. Es probable que los efectos de las lesiones antes del año de edad se deban a una alteración de funciones verbales que aún no fueron debidamente reforzadas o que fueron alteradas por una invasión de la función de rendimiento. Sin embargo, cabe señalar que esta presunción es especulativa, que en el mejor de los casos el CI es un indicador impreciso del lenguaje y que para llegar a una conclusión más exacta se requiere efectuar un estudio sistemático de estos pacientes usando pruebas lingüísticas.

Ausencia de lenguaje después de lesiones bilaterales

Las lesiones corticales bilaterales son poco habituales durante la infancia. No obstante, varios casos publicados sugieren que la presencia de una lesión bilateral impide la plasticidad necesaria para la adquisición o la readquisición del lenguaje. Vargha-Khadem y col. refirieron un caso de este tipo.

A. C. nació después de un embarazo normal, pero el parto fue dificultoso y se hizo necesario recurrir al fórceps. El día posterior al nacimiento, A. C. comenzó a sufrir convulsiones. Se administraron fármacos anticonvulsivantes y, después de 2 semanas de tratamiento, las convulsiones remitieron. En el momento en que el niño comenzó a caminar se detectó una hemiparesia izquierda. El desarrollo del lenguaje fue muy tardío y no progresó más allá de un lenguaje primitivo que se limitó a unas pocas expresiones compuestas por la asociación de dos palabras. Los escasos intentos de construir oraciones completas eran incomprensibles. Aunque A. C. podía seguir instrucciones, lo cual sugería una preservación relativa de la capacidad de comprensión, los resultados de la prueba de fichas (Tokentest), que evalúa la capacidad para seguir instrucciones presentadas de forma secuencial, fueron deficientes, así como los resultados de la mayoría de las otras pruebas para evaluar la capacidad de lenguaje. Por otra parte, las pruebas no verbales para calcular el CI indicaron que su inteligencia era, como mínimo, normal.

Una TC realizada a los 6,5 años de edad reveló una lesión limitada casi al área de Broca del hemisferio izquierdo y otra lesión localizada en la por-

ción media de la corteza sensitivomotora del lado derecho. Por lo tanto, aun cuando el área de Broca del lado derecho y las zonas posteriores del lenguaje de ambos hemisferios se encontraban indemnes, este paciente no logró adquirir el lenguaje como presuntamente lo habría hecho si la lesión hubiese afectado exclusivamente el hemisferio izquierdo. Los motivos de la falta de plasticidad que impidió el desarrollo de un lenguaje más adecuado se desconocen, pero este caso sugiere firmemente que, por alguna razón, la plasticidad del cerebro requiere la presencia, al menos, de un hemisferio indemne.

Enfoques experimentales para el estudio de la plasticidad después de una lesión cerebral temprana

Los mecanismos que median en la recuperación de la función después de una lesión cerebral durante la infancia pueden estudiarse en animales de experimentación mediante la variación sistemática de la edad en el momento de la lesión y la localización de ésta. En primer lugar consideraremos los efectos de la lesión sobre la conducta y luego analizaremos las posibles correlaciones anatómicas.

Efectos de una lesión cerebral temprana sobre la conducta en una fase posterior de la vida

Ya hemos comentado la relación que existe entre la edad en el momento de la lesión y el resultado funcional en el ser humano. Es lógico suponer que, en los animales de experimentación, las consecuencias serán similares. En realidad, como se mencionó antes, Kennard mostró que las lesiones de la corteza motora en monos lactantes presentan una recuperación funcional mejor que las mismas lesiones en un mono adulto. Esta conclusión se consideró correcta hasta la década de 1970, cuando comenzaron a comunicarse hallazgos contradictorios derivados de distintos estudios de laboratorio. Al igual que en otros terrenos de la ciencia, la realidad demostró ser mucho más compleja de lo que se pensó inicialmente y en la actualidad sabemos que la validez general del principio de Kennard depende de numerosos factores, como la zona del cerebro dañada, el estadio del desarrollo preciso en el momento de la lesión, la edad en el momento de la evaluación, el tipo de conducta evaluado y la exposición a las hormonas gonadales (para una revisión, véase Kolb).

En el curso de los últimos 20 años, se han extirpado virtualmente todas las regiones del manto cortical de la rata a distintas edades dentro de un espectro que comprendió desde los 18 días de gestación hasta la adolescencia (para una revisión, véase Kolb y Gibb). La conclusión global a la que se ha llegado es que la recuperación varía según la edad embriológica exacta en la cual se produce la lesión (cuadro 23-7). Si la corteza sufre una lesión bilateral durante la neurogénesis, la recuperación funcional posterior es casi total.

La capacidad del cerebro para compensar una lesión acaecida durante el período de neurogénesis es importante.

Cuadro 23-7 Resumen de los efectos de una lesión de la corteza frontal a diferentes edades de la rata

Edad en el momento de la lesión	Resultado conductual	Resultado anatómico
E18	Recuperación funcional	Anomalías estructurales macroscópicas Tamaño cerebral cercano al normal
P1-P5	Pronóstico funcional negativo	Cerebro pequeño, atrofia de las dendritas Conectividad anormal
P7-P12	Recuperación funcional	Neurogénesis; astrogénesis Aumento del número de sinapsis
P120	Recuperación funcional parcial	Atrofia dendrítica y luego regeneración dendrítica

Abreviaturas: E18, día 18 del período embrionario; P seguido de un número, día posnatal.
Fuente: Kolb y col., 2001.

Esta capacidad ya había sido señalada por Sam Hicks hace 40 años, cuando descubrió que si el cerebro en vías de desarrollo era tratado con rayos X durante un estadio temprano de la neurogénesis cortical, con la destrucción resultante de todo el tejido cerebral, el encéfalo compensaba esta pérdida mediante la regeneración de una cantidad importante de las células destruidas. Dicho de otro modo, el tratamiento con radiaciones destruyó el encéfalo y las células madre respondieron con una sobreproducción de nuevas neuronas corticales que condujo a la recuperación de alrededor del 50% del tejido dañado. Por otra parte, si la corteza de la rata sufre un daño durante los primeros días posnatales, es decir, durante el período de migración neural y de diferenciación celular, el efecto sobre la función cerebral es devastador y mucho más grave de lo que cabría esperar si aquella hubiese ocurrido en una fase posterior de la vida.

Este resultado negativo no se debe al tamaño de la lesión ni a la localización del área cortical dañada, sino que, por algún motivo, durante esa fase del desarrollo, la corteza es especialmente vulnerable a la agresión. Por ejemplo, una lesión en este momento podría afectar al proceso de sinaptogénesis o, incluso, alterar mediante algún mecanismo la actividad de las células madre. Sin embargo, cuando este estadio del desarrollo se supera, el cerebro muestra una capacidad de compensación excepcional. En ratas en las que se indujeron lesiones corticales entre los 7 y los 12 días de edad, las capacidades funcionales durante la edad adulta son superiores a las observadas en animales en los que se provocaron lesiones similares a cualquier otra edad. En realidad, en algunas pruebas de conducta, la recuperación de esos animales es virtualmente completa. Es importante tener presente que el grado de recuperación es mucho mayor para la habilidad de realizar tareas cognitivas, como aprender a resolver problemas de navegación espacial, que para las pruebas de rendimiento que evalúan conductas típicas de la especie, como la construcción de un nido.

Es probable que la diferencia se deba a la mayor facilidad relativa para reorganizar los circuitos corticales que las conexiones de otras zonas del cerebro. Además, cabe señalar que el grado de recuperación funcional también depende de la localización específica de la lesión cortical. El mayor grado de recuperación se observa con lesiones de las áreas frontales y el menor con lesiones de las áreas sensitivas primarias. Por ejemplo, las ratas con lesiones de la corteza occipital no recuperan las conductas dependientes de estímulos visuales, pero, por otra parte, estas ratas muestran una capacidad somatosensitiva que no se observa en ratas que sufren una lesión similar en el cuarto día de vida. Este hallazgo es compatible con la impresión general de que la recuperación de lesiones que tienen lugar alrededor de los 10 días de vida se asocia con ciertas características especiales.

Estos hallazgos se complican aun más cuando se aumenta el tamaño de la lesión de manera que abarque toda la corteza cerebral (decorticación) o toda la corteza de un solo hemisferio (hemidecorticación). Las ratas con decorticación local no muestran ningún grado de recuperación funcional, sea cual fuere la edad en la que se produzca la lesión, lo cual sugiere que las modificaciones plásticas subyacentes a la recuperación de lesiones corticales focales probablemente se produzcan en la corteza restante y no en estructuras subcorticales. La hemidecorticación da lugar a resultados muy distintos: cuanto más temprana es la escisión, mayor será el grado de recuperación, aunque no se cuenta con datos acerca de los efectos de una hemidecorticación prenatal.

Por lo tanto, las ratas hemidecortizadas el mismo día del nacimiento muestran una recuperación funcional mucho más extensa que la de los animales con una hemidecorticación más tardía. Esto podría deberse a que la lesión temprana no interfiere con la migración y la diferenciación celulares en el hemisferio indemne, el cual parece ser el responsable de la recuperación. Evaluamos esta hipótesis mediante la inducción de lesiones muy pequeñas en los hemisferios indemnes de ratas recién nacidas hemidecortizadas y

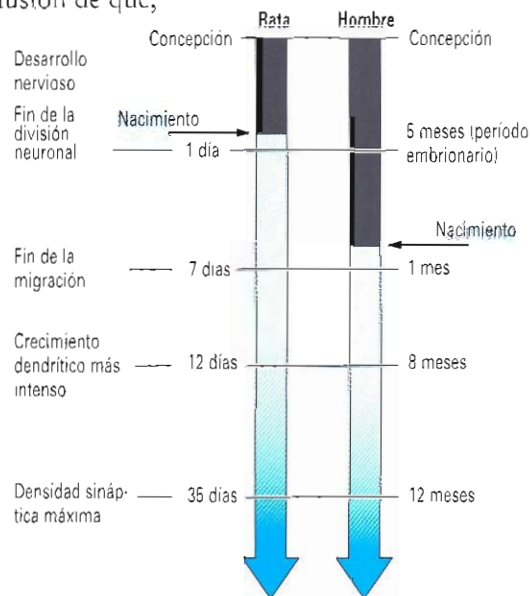
observamos que la recuperación estaba sustancialmente afectada. Esta correlación entre lesión unilateral y el aumento de la probabilidad de recuperación recuerda los efectos de las lesiones corticales sobre el lenguaje en los lactantes. Recuérdense los estudios que revelaron que los lactantes con lesiones bilaterales corrían un riesgo de afasia permanente.

Las únicas especies de laboratorio aparte de las ratas que se utilizan para evaluar los efectos de las lesiones cerebrales tempranas son el gato y el mono rhesus. En la comparación de estas especies con las ratas debe tenerse en cuenta que las ratas, los gatos y los monos no nacen con el mismo grado de desarrollo. Las ratas recién nacidas son más inmaduras que los gatos, y los gatos recién nacidos son mucho más inmaduros que los monos. Las ratas y los gatos recién nacidos están totalmente desvalidos y es necesario que transcurra un tiempo para que puedan abrir los ojos y un lapso mayor para que sean capaces de procesar la información visual. Por el contrario, los monos recién nacidos son relativamente maduros y, desde una perspectiva del desarrollo, son más maduros que los niños recién nacidos. La figura 23-13 compara las edades evolutivas relativas en los neonatos de distintas especies. Villablanca resaltó la importancia de este factor y llegó a la conclusión de que, al igual que las ratas recién nacidas, los gatos que sufrieron lesiones prenatales muestran una mayor recuperación funcional que los gatos con lesiones producidas en una fase ligeramente más tardía, durante el período de sinaptogénesis, como puede deducirse de la figura 23-13.

La importancia del sitio de lesión en el encéfalo en vías de desarrollo semuestra claramente en los estudios de Bachevalier y Mishkin, quienes variaron el tamaño y la localización de las lesiones del lóbulo temporal en monos lactantes. En sus primeros estudios, los investigadores examinaron los efectos de las lesiones del sistema visual del neonato en el rendimiento en la tarea retardada de no apareamiento con la muestra indicada en la figura 23-6. En los monos adultos, las lesiones de la corteza temporal medial y de la neocorteza más lateral (área TE) interfieren gravemente con la realización de esta tarea, sobre todo, cuando se prolongan los intervalos entre las presentaciones de los objetos. Los investigadores escindieron estas áreas en monos de 1 a 2 semanas de edad y evaluaron a los animales mediante la prueba de no apareamiento con la muestra a partir de los 10 meses de vida. Los monos con lesiones de la corteza temporal medial tuvieron déficits casi iguales a los de los monos en los que se indujeron lesiones durante la edad adulta, mientras que los monos con lesiones del área TE provocadas durante la lactancia mostraron una recuperación mucho mayor que la de los monos en los que se indujeron lesiones en una edad adulta.

Los resultados precedentes sugieren que la recuperación funcional puede ser mejor después de algunas lesiones que de otras. En estudios ulteriores, Bachevalier y Mishkin examinaron la conducta social de monos en los que se indujeron lesiones de la corteza temporal medial durante la lactancia. A medida que se desarrollan, estos monos evitan el contacto social con otros monos y muestran una conducta estereotipada, un comportamiento excesivamente autodirigido y una disminución de las expresiones faciales. En resumen, estos animales muestran rasgos autistas. Si las lesiones del lóbulo temporal se limitan a la amígdala y la corteza entorrina, la conducta autista es menos pronunciada. Si la lesión se limita a la circunvolución parahipocámpica y el hipocampo la conducta autista se manifiesta sólo en la adultez. Los monos que sufren una lesión del área en el período neonatal no evolucionan hacia el autismo sino hacia la hiperactividad. Su comportamiento es molesto para los monos adultos, que rehúsan el contacto con ellos.

Fig. 23-13 Edad del desarrollo. Este esquema compara las edades evolutivas de los cerebros de la rata y el ser humano en varias fases después de la concepción. Obsérvese que el día del nacimiento no se relaciona con el estado de desarrollo neural.



Efectos de las lesiones tempranas sobre la estructura cerebral en una fase posterior de la vida

En principio existen tres mecanismos de plasticidad cerebral que podrían contribuir a la recuperación funcional después de una lesión temprana:

1. *Cambios de la organización de los circuitos cerebrales indemnes remanentes.* La idea general es que el cerebro podría reorganizarse de tal modo que permita "obtener más con menos". Es improbable que una estructura de integración tan compleja como la corteza cerebral experimente una reorganización global de la conectividad; la recuperación funcional probablemente sea el resultado de una modificación de la organización intrínseca de circuitos corticales locales en las áreas afectadas directa o indirectamente por la lesión. Aunque la posibilidad de que se produzca un grado de reorganización importante de la conectividad cortical en el cerebro joven no puede descartarse por completo, la evidencia abrumadora obtenida en animales de experimentación indica que la reorganización es un fenómeno poco frecuente y que, como veremos más adelante, tiene las mismas probabilidades de conducir a la recuperación funcional que a un funcionamiento anómalo.
2. *Generación de nuevos circuitos.* Ya hemos comentado que la reorganización cerebral puede ser estimulada por la experiencia en condiciones normales y es razonable suponer que la experiencia u otras modalidades, como la farmacoterapia, puedan afectar a los procesos de reparación en el cerebro sano restante o inducir la generación de nuevos circuitos nerviosos. También en este caso es más probable que las alteraciones neuronales inducidas tengan lugar en la organización de la corteza intrínseca que en el cerebro en general.
3. *Generación de neuronas y células gliales para reemplazar por lo menos algunas de las neuronas perdidas.* Como se mencionó antes, las células madre que dan origen a las neuronas y la glia del encéfalo permanecen activas durante toda la vida en la zona subventricular. Por lo tanto, después de

una lesión, sobre todo, si se produce durante el desarrollo, posiblemente se estimule la neurogénesis y nuevas neuronas sustituyan a aquellas destruidas por lesión o enfermedad (véase, por ejemplo, Weiss y col.).

Se cuenta con datos que avalan las tres explicaciones posibles de la plasticidad cerebral después de una lesión temprana. Comenzaremos tratando las modificaciones más obvias y luego se analizarán los cambios menos evidentes.

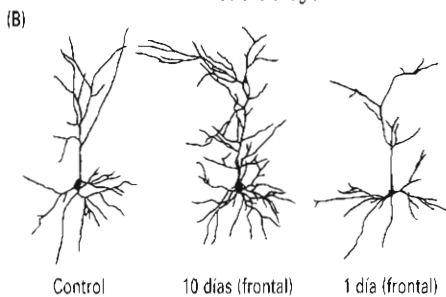
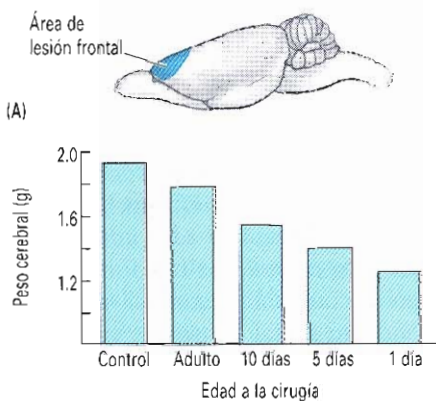


Fig. 23-14 Efectos de las lesiones neonatales sobre el peso y la estructura lular del cerebro. **A.** Peso del cerebro en ratas de control y ratas en las que se produjeron lesiones de la corteza frontal (arriba) durante la edad adulta o después de 1, 5 y 10 días de vida. **B.** Dibujos de células piramidales corticales de corteza parietal. Se observa el peso cefálico muy bajo (A) y el escaso desarrollo de las arborizaciones dendríticas (B) después de lesiones provocadas día 1 (Kolb y Whishaw, 1989).

Tamaño cerebral

Una de las principales consecuencias de una lesión durante la lactancia es la reducción del tamaño del cerebro adulto. Cuanto más temprana es la lesión, menor será el tamaño fi-

nal del cerebro. Por ejemplo, como se aprecia en la figura 23-14, el tamaño cerebral de ratas con lesiones neonatales disminuyó hasta en un 25%, mientras que en las ratas operadas durante la edad adulta la reducción fue menor del 12%. Esta disminución del tamaño, que en el ser humano equivaldría a alrededor de 200 g, no se debió al tamaño proporcionalmente mayor de la lesión más temprana sino a una reducción del volumen de toda la neocorteza. No se llevaron a cabo estudios sistemáticos de este fenómeno en el mono o el hombre, pero es probable que los resultados sean similares en el ser humano. La figura 23-15 muestra los resultados de la TC en una joven de 16 años que había sufrido una lesión de la corteza parietal derecha en el momento del parto. La imagen muestra con claridad que el hemisferio derecho es globalmente mucho más pequeño que el izquierdo.

Morfología neuronal

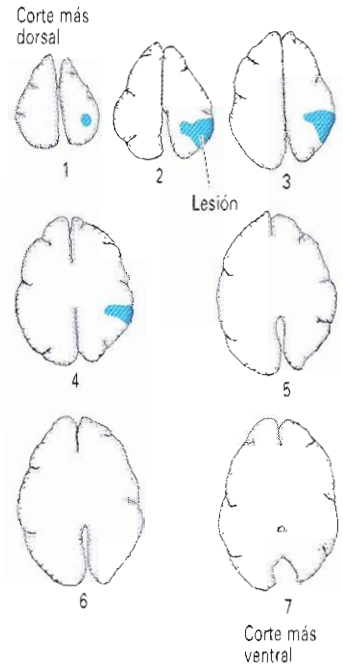
Para determinar la causa de la reducción del tamaño cerebral después de una lesión, Kolb y col. examinaron la estructura de las células de la neocorteza. En ratas en las que se indujo una lesión cerebral el mismo día del nacimiento se observó una menor complejidad de estas células en comparación con las células adultas. Si la lesión era provocada a los 10 días de vida, las células de la neocorteza tenían campos dendríticos más complejos que los de los controles, mientras que si la lesión se producía en el primer día de la vida posnatal, las células de la neocorteza se asociaban con campos dendríticos de menor complejidad (véase fig. 23-14). Estas diferencias de complejidad de los campos dendríticos determinan diferencias en el número de sinapsis: cuanto mayor es la superficie disponible para las sinapsis, mayor será el número de éstas.

Además de las diferencias en el número de sinapsis, hay paralelamente una diferencia en la cantidad de astrocitos. En ratas en las que la lesión cerebral fue provocada a los 10 días de vida, el número de astrocitos era mayor que en los controles, mientras que si la lesión era causada en el primer día de vida no se observaron diferencias en relación con los controles. La diferencia del número de astrocitos podría explicar el incremento de la cantidad de sinapsis, ya que una de las funciones de los astrocitos es la de producir factores neurotróficos. Estos factores son compuestos que sustentan el crecimiento y la diferenciación de las neuronas en desarrollo y pueden contribuir al mantenimiento de su viabilidad durante la vida adulta. Se observó un aumento del nivel sérico de uno de estos factores neurotróficos, el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), después de lesiones provocadas el día 10, pero no después de lesiones inducidas el día 1. Además, la administración de bFGF puede atenuar los efectos de estas últimas.

Conectividad cortical

Contrariamente a lo que podría esperarse, el mejor resultado funcional no se correlaciona, al parecer, la máxima reorganización de los circuitos cerebrales. En una serie de estudios, Kolb y col. compararon las conexiones cortico-corticales y corticoestriadas y ciertas conexiones subcorticocorticales después de la inducción de lesiones frontales o parietales los días 1 y 10 después del nacimiento. Los investigadores observaron que las ratas adultas en las que se habían inducido lesiones el día 1 presentaban anomalías en todas las conexiones evaluadas. Por ejemplo, en los animales con lesiones frontales se observaron conexiones talamocorticales aberrantes, como las que comunicaban el cuerpo geniculado interno con la corteza visual (que deberían proyectarse a la corteza auditiva).

Fig. 23-15 Resumen de los resultados de los estudios con TC de un sujeto que había padecido una lesión de la corteza posterior derecha durante el parto. En estos cortes horizontales, el hemisferio derecho es de menor tamaño que el hemisferio izquierdo en todos los planos tomográficos (Kolb y Whishaw, 1989).



Sin embargo, es probable que esas conexiones anómalas no se hayan generado después de la lesión, ya que los resultados de los estudios también revelaron que los animales recién nacidos tienen idénticas conexiones. En su lugar, se piensa que las conexiones anómalas son podadas en el día 7 aproximadamente, en los animales normales pero persisten en las ratas con lesiones cerebrales. Por el contrario, en las ratas con lesiones provocadas el día 10 no se hallaron anomalías evidentes en esas conexiones. En consecuencia, las ratas con lesiones provocadas el día 1 mostraron los peores resultados funcionales (los cuales se correlacionaron con las anomalías más pronunciadas de la conectividad), mientras que en las ratas con lesiones provocadas el día 10 la recuperación funcional fue máxima, lo cual se correlacionó con la ausencia de anomalías. Es razonable suponer que estas conexiones anómalas interfieren con la función normal del cerebro remanente, tal vez porque son en realidad patológicas y se las elimina normalmente durante el desarrollo. Después de una lesión cortical temprana es posible que la poda de estas conexiones sea de menor magnitud o no se produzca.

No todas las conexiones anómalas son perjudiciales. Desde hace tiempo se sabe que tanto las ratas como los gatos con lesiones unilaterales de la corteza motora o con una hemidecorticación completa muestran una expansión de las prolongaciones axónicas corticoespinales entre el hemisferio normal y el lado homolateral, y esta expansión se corresponde con una mejoría de la función (véase la Neuroimagen del capítulo 11). Estas conexiones son particularmente abundantes en animales hemidecorticados y comprenden prolongaciones anómalas entre el hemisferio indemne y el cuerpo estriado del lado de la lesión. Por lo tanto, las conexiones anómalas no siempre son nocivas y pueden ser beneficiosas. A diferencia de lo que ocurre en animales con lesiones tempranas de la corteza frontal, las anomalías de las conexiones corticoespinales no se observan en los lactantes normales y, en consecuencia, podrían indicar la generación de conexiones *de novo*.

Neurogénesis después de una lesión cortical temprana

Los resultados de estudios en animales adultos revelan la generación de una pequeña cantidad de nuevas neuronas después de una lesión cortical pero debido a su escasa magnitud es improbable que este aumento se acompañe de una mejoría funcional. Teniendo en cuenta que Hicks demostró que después de una lesión cerebral prenatal era posible estimular una neurogénesis de gran magnitud, cabe preguntarse si no sería posible restablecer la neurogénesis después de una lesión que se produzca en otras etapas del desarrollo.

La lesión de las estructuras telencefálicas de la línea media anterior (bulbo olfatorio o corteza de la línea media anterior) que se produce alrededor de los 10 días de vida determina la generación de una cantidad importante de neuronas nuevas suficiente para rellenar las cavidades residuales. Los resultados de nuestros estudios demuestran que estas células son funcionales y establecen sinapsis apropiadas con regiones indemnes del encéfalo (aunque el tejido no es completamente normal y la neurogénesis sustituye sólo alrededor del 65% del tejido afectado). Sin embargo, las lesiones que se producen en una fase más temprana o más tardía de la vida y las lesiones de otras áreas de la corteza no estimulan la neurogénesis; en consecuencia, parece que alrededor de los 10 días de vida, el tejido de la línea media presenta algunas características especiales. No obstante, los resultados indican que es posible la neurogénesis después de una lesión cortical en un momento del desarrollo en el cual normalmente ya se ha completado la neurogénesis cortical (para una revisión de estos trabajos, véase Kolb, Gibb y González).

Aunque no existen comunicaciones de casos de neurogénesis después de lesiones corticales tempranas en otras especies, podría producirse en gatos pequeños con lesiones frontales tempranas. Villablanca y col. observaron que el cuerpo estriado de una cría de gato que sufrió una lesión cortical temprana es más grande que la del gato normal. Los investigadores no aportaron ninguna explicación para este hallazgo, pero es posible que la lesión estimule la génesis de nuevas neuronas en el cuerpo estriado.

Factores que afectan la plasticidad después de una lesión cortical temprana

Como se mencionó, el encéfalo normal puede verse afectado por gran variedad de factores, como la experiencia sensitiva general, las hormonas gonadales y los factores neurotróficos (para una revisión, véase Kolb y Whishaw, 1998). Es razonable pensar que estos factores también afectan al encéfalo dañado. Aunque virtualmente todos los estudios de investigación efectuados hasta el presente se realizaron en ratas, existen pruebas convincentes de que la recuperación funcional puede ser facilitada por una amplia gama de factores (cuadro 23-8).

Tal vez uno de los tratamientos más eficaces sea la estimulación táctil. Una serie de estudios realizados por Gibb y col. muestran que el frotamiento de ratas lactantes con un cepillo suave durante 15 minutos tres veces al día durante 10 días después de una lesión perinatal de las cortezas frontal, parietal o motora promueve una recuperación funcional importante en la edad adulta. La estimulación táctil favorece la sinaptogénesis en la corteza cerebral restante, quizá por un aumento de los niveles corticales de bFGF y acetilcolina. Más interesante aun, es el hallazgo de Gibbs de que la estimulación táctil de ratas con un cepillo para niños durante 15 minutos tres veces al día durante toda la gestación no sólo puede alterar la organización sináptica del encéfalo adulto de la camada aún no nacida, sino también promover la recuperación funcional de una lesión cortical provocada durante la lactancia. El mecanismo responsable de este efecto conductual aún no se conoce, aunque podría suponerse que se relaciona con la producción de uno o más factores neurotróficos.

Cuadro 23-8 Resumen de los efectos de diversos factores sobre la plasticidad del cerebro después de lesiones tempranas de la corteza

Tratamiento	Resultado conductual	Resultado anatómico
Estimulación táctil	Recuperación después de lesiones P4 de las corteza frontal, motora o parietal	Crecimiento dendrítico aumentado por bFGF y acetilcolina
Manipulación	Ausencia de efectos	Poda sináptica
Estimulación táctil prenatal de la camada	Recuperación después de lesiones P4 de la corteza frontal	Crecimiento dendrítico
Crianza en un medio complejo desde el destete	Recuperación después de lesiones P4 de las corteza frontal o parietal	Crecimiento dendrítico
Nicotina	Recuperación después de lesiones P3 de la corteza frontal	¿Alteraciones dendríticas aumentadas por la acetilcolina?
Suplemento de colina	Promueve la recuperación después de lesiones P4	Aumento del crecimiento dendrítico
Depleción hormonal	Bloquea la recuperación después de lesiones P7 de la corteza frontal	Bloqueo de las modificaciones de las dendritas
Depleción de noradrenalina	Bloquea la recuperación después de lesiones P7 de la corteza frontal	Bloqueo de la hipertrofia de las dendritas

Abreviatura: P seguido de un número, día posnatal.

Fuente: Kolb y col., 2001.

Resumen

El proceso de maduración del encéfalo humano es prolongado y dura hasta alrededor de los 16 a 18 años. Las neuronas, los componentes elementales del encéfalo, nacen, migran y, a medida que se forman sus prolongaciones, establecen conexiones con otras neuronas. Como el encéfalo contiene una cantidad muy abundante de células y una cantidad aún mayor de conexiones, el encéfalo del neonato posee más neuronas y conexiones de las que necesita y con el tiempo las elimina hasta alcanzar el nivel estable observado en el adulto. El proceso de eliminación (o poda) de neuronas y sinapsis depende de varios factores, entre los cuales se destacan la experiencia sensitiva y las hormonas gonadales.

Las habilidades conductuales y cognitivas siguen secuencias paralelas de desarrollo desde lo más simple a lo más complejo. Los estadios del desarrollo cognitivo identificados por Piaget se correlacionan con brotes de crecimiento cerebral. Asimismo, los indicadores neuropsicológicos de desarrollo cognitivo se corresponden con cambios estructurales en los ganglios basales y la corteza cerebral. Sin embargo, el desarrollo no tiene lugar si no existen estímulos sensitivos; la experiencia ejerce un efecto importante sobre el desarrollo normal del encéfalo. Estos efectos pueden apreciarse no sólo en la morfología de la corteza cerebral y los patrones de conectividad cortical, sino también en los mapas de representación cortical.

Así como las experiencias “normales” configuran el desarrollo encefálico, las experiencias anormales alteran la estructura y la conducta. Además, las alteraciones cerebrales durante el desarrollo pueden afectar significativamente al desarrollo del cerebro y conducir a anomalías graves de la conducta. La sensibilidad del cerebro a las experiencias o las agresiones varía en función del tiempo, ya que existen períodos del desarrollo durante los cuales distintas regiones del encéfalo son especialmente sensibles a diferentes factores. La recuperación funcional después de una lesión temprana podría ser consecuencia de una modificación de los circuitos indemnes restantes, la generación de circuitos nuevos (anómalos) o la generación de nuevas neuronas y células gliales. Asimismo, depende de varios factores, como la experiencia, las hormonas y los factores neurotróficos.

Bibliografía

- Alajouanine, T., and F. Lhermitte. Acquired aphasia in children. *Brain* 88:653-662, 1965.
- Ames, E. The Development of Romanian Orphanage Children Adopted to Canada. (Final report to the National Welfare Grants Program: Human Resources Development Canada). Burnaby, British Columbia: Simon Fraser University, 1997.
- Basser, L. Hemiplegia of early onset and the faculty of speech with special reference to the effects of hemispherectomy. *Brain* 85:427-60, 1962.
- Bachevalier, J. Neural bases of memory development: Insights from neuropsychological studies in primates. En C. A. Nelson and M. Luciana, Eds. *Handbook of Developmental Cognitive Neuroscience*. Cambridge, MA: MIT Press, 2001, pp. 365-380.
- Bachevalier, J., L. Malkova, and M. Mishkin. Effects of selective neonatal temporal lobe lesions on socioemotional behavior in infant rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Behavioral Neuroscience* 115: 545-559, 2001.
- Bachevalier, J., and M. Mishkin. Effects of selective neonatal temporal lobe lesions on visual recognition memory in rhesus monkeys. *Journal of Neuroscience* 14:2128-2139, 1994.
- Blakemore, C., and D. E. Mitchell. Environmental modification of the visual cortex and the neural basis of learning and memory. *Nature* 241:467-468, 1973.
- Bourgeois, J.-P. Synaptogenesis in the neocortex of the newborn: The ultimate frontier for individuation? En C. A. Nelson and M. Luciana, Eds. *Handbook of Developmental Cognitive Neuroscience*. Cambridge, MA: MIT Press, 2001.
- Casey, B.J., K. M. Thomas, and B. McCandliss. Applications of magnetic resonance imaging to the study of development. En C. A. Nelson and M. Luciana, Eds. *Handbook of Developmental Cognitive Neuroscience*. Cambridge, MA: MIT Press, 2001, pp. 137-147.
- Caviness, V. S., Jr., and R. L. Sidman. Time of origin of corresponding cell classes in the cerebral cortex of normal and reeler mutant mice: An autoradiographic analysis. *Journal of Comparative Neurology* 148:141-152, 1973.
- Crowley, J. C., and L. C. Katz. Ocular dominance development revisited. *Current Opinion in Neurobiology* 12:104-114, 2002.
- Elbert, T., S. Heim, and B. Rockstroh. Neural plasticity and development. En C. A. Nelson and M. Luciana, Eds. *Handbook of Developmental Cognitive Neuroscience*. Cambridge, MA: MIT Press, 2001, pp. 191-204.
- Felstein, H. T. Growth spurts during brain development: Implications for educational policy and practice. En J. S. Chard and A. F. Mirsky, Eds. *Education and the Brain*. Chicago: University of Chicago Press, 1978.
- Flechsig, P. *Anatomie des menshlichen Gehirns und Rückenmarks*. Leipzig: Georg Thieme, 1920.
- Fuchs, E., and E. Gould. Mini-review—In vivo neurogenesis in the adult brain: Regulation and functional implications. *European Journal of Neuroscience* 12:2211-2214, 2000.

- Gibb, R., C. R. Gonzalez, and B. Kolb. Prenatal enrichment leads to improved functional recovery following perinatal frontal cortex injury: Effects of maternal complex housing. *Society for Neuroscience Abstracts* 27:476.4, 2001.
- Goldman, P. S. Functional development of the prefrontal cortex in early life and the problem of neuronal plasticity. *Experimental Neurology* 32:366-387, 1971.
- Goldman, P. S., and T. W. Galkin. Prenatal removal of frontal association cortex in the feral rhesus monkey: Anatomical and functional consequences in postnatal life. *Brain Research* 152:451-485, 1978.
- Gould E., P. Tanapat, N. B. Hastings, and T. J. Shors. Neurogenesis in adulthood: A possible role in learning. *Trends in Cognitive Science* 3: 186-192, 1999.
- Gunnar, M. E. Effects of early deprivation: Findings from orphanage-reared infants and children. En C. A. Nelson and M. Luciana, Eds. *Developmental Cognitive Neuroscience*. Cambridge, MA: MIT Press, 2001, pp. 617-629.
- Guttmann, E. Aphasia in children. *Brain* 65:205-219, 1942.
- Hécaen, H. Acquired aphasia in children and the ontogenesis of hemispheric functional specialization. *Brain and Language* 3:114-134, 1976.
- Hicks, S. P., and C. J. D'Amato. Effects of ionizing radiation on developing brain and behavior. En *Studies on the Development of Behavior and the Nervous System*. Nueva York: Academic Press, 1973, pp. 35-72.
- Hirsch, H. V. B., and D. N. Spinelli. Modification of the distribution of receptive field orientation in cats by selective visual exposure during development. *Experimental Brain Research* 13:509-527, 1971.
- Hubel, D. H., and T. N. Wiesel. Receptive fields of cells in striate cortex of very young, visually inexperienced kittens. *Journal of Neurophysiology* 26:994-1002, 1963.
- Jacobsen, M. *Developmental Neurobiology*, 3ª ed. Nueva York, Plenum, 1991.
- Kolb, B. *Brain Plasticity and Behavior*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum, 1995.
- Kolb, B., and R. Gibb. Early brain injury, plasticity, and behavior. En C. A. Nelson and M. Luciana, Eds. *Developmental Cognitive Neuroscience*. Cambridge, MA MIT Press, 2001, pp. 175-190.
- Kolb, B., R. Gibb, and C. R. Gonzalez. Cortical injury and neural plasticity during brain development. En C. A. Shaw and J. C. McEachern, Eds. *Toward a Theory of Neuroplasticity*. Filadelfia: Taylor and Francis, 2001, pp. 223-243.
- Kolb, B., R. Gibb, and G. Gorny. Experience-dependent changes in dendritic arbor and spine density in neocortex vary with age and sex. *Neurobiology of Learning and Memory* 79:1-10, 2003.
- Kolb, B., and I. Q. Whishaw. Plasticity in the neocortex: Mechanisms underlying recovery from early brain damage. *Progress in Neurobiology* 32:235-276, 1989.
- Kolb, B., and I. Q. Whishaw. Brain plasticity and behavior. *Annual Review of Psychology* 49:43-64, 1998.
- Kornhuber, H. H., D. Bechinger, H. Jung, and E. Sauer. A quantitative relationship between the extent of localized cerebral lesions and the intellectual and behavioural deficiency in children. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences* 235: 129-133, 1985.
- Krashen, S. D. Lateralization, language learning, and the critical period: Some new evidence. *Language Learning* 23:63-74, 1973.
- Kuhl, P. K. The role of early experience in early language development: Linguistic experience alters the perception and production of speech. En N. A. Fox, L. A. Leavitt, and J. G. Warhol, Eds. *The Role of Early Experience in Infant Development*. Johnson & Johnson Consumer Companies, 1999, p. 120.
- Kuhl, P. K., F. M. Tsao, H. M. Liu, Y. Zhang, and B. De Boer. Language/culture/mind/brain: Progress at the margins between disciplines. *Annals of the New York Academy of Sciences* 935:136-174, 2001.
- McCarthy, G., 1963. Quoted in Krashen, S. D. Lateralization, language learning, and the critical period: Some new evidence. *Language Learning* 23:63-74, 1973.
- Milner, B. Psychological aspects of focal epilepsy and its neurological management. *Advances in Neurology* 8:299-321, 1975.
- Overman, W. H., and J. Bachevalier. Inferences about functional development of neural systems in children via the application of animal tests of cognition. En C. A. Nelson and M. Luciana, Eds. *Developmental Cognitive Neuroscience*. Cambridge, MA: MIT Press, 2001, pp.109-124.
- Piaget, J. *Biology and Knowledge*. Chicago: University of Chicago Press, 1971.
- Price, B. H., K. R. Daffner, R. M. Stowe, and M. M. Mesulam. The compartmental learning disabilities of early frontal lobe damage. *Brain* 113:1383-1393, 1990.
- Rakic, P. Neurogenesis in adult primate neocortex: An evaluation of the evidence. *(Nature Reviews) Neuroscience* 3:65-71, 2002.
- Rasmussen, T., and B. Milner. Clinical and surgical studies of the cerebral speech areas in man. En K. J. Zulch, O. Creutzfeldt, and G. C. Galbraith, Eds. *Cerebral Localization*. Berlin y Nueva York: Springer, 1975.
- Rasmussen, T., and B. Milner. The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. *Annals of the New York Academy of Sciences* 299:355-369, 1977.
- Rapoport, J. L., F. X. Castellanos, N. Gogate, K. Janson, S. Kohler, and P. Nelson. Imaging normal and abnormal brain development: New perspectives for child psychiatry. *Australia and New Zealand Journal of Psychiatry* 35:272-281, 2001.
- Riva, D., and L. Cazzaniga. Late effects of unilateral brain lesions sustained before and after age one. *Neuropsychologia* 24:423-428, 1986.
- Russell, R., and M. Espir. *Traumatic Aphasia*. Oxford: Oxford University Press, 1961.
- Rutter, M. Developmental catch-up, and deficit, following adoption after severe global early privation. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 39:465-476, 1998.
- Schneider, G. E. Early lesions of superior colliculus: Factors affecting the formation of abnormal retinal projections. *Brain Behavior and Evolution* 8:73-109, 1973.
- Singh, J. A. L., and R. M. Zingg. *Wolf Children and Feral Man*. Nueva York: Harper, 1940.
- Skeels, H. M. Adult status of children with contrasting early life experiences. *Monographs of the Society for Research in Child Development* 31:1-65, 1966.
- Teuber, H.-L. Recovery of function after brain injury in man. En *Outcomes of Severe Damage to the Nervous System*, Ciba Foundation Symposium 34. Amsterdam: Elsevier-North Holland, 1975.
- Vargha-Khadem, F., I. J. Carr, E. Brett, C. Adams, and M. Mishkin. Onset of speech after left hemispherectomy in a nine-year-old boy. *Brain* 120:159-182, 1997.
- Vargha-Khadem, F., and G. V. Watters. Development of speech and language following bilateral frontal lesions. *Brain and Language* 25:167-183, 1985.
- Villablanca, J. R., D. A. Hovda, G. F. Jackson, and C. Infante. Neurological and behavioral effects of a unilateral frontal cortical lesion in fetal kittens II: Visual system tests, and proposing a "critical period" for lesion effects. *Behavioral Brain Research* 57:79-92, 1993.
- Weiss, S., B. A. Reynolds, A. L. Vescovi, C. Morshead, C. G. Craig, and D. van der Kooy. Is there a neural stem cell in the mammalian forebrain? *Trends in Neuroscience* 19:387-393, 1996.
- Werker, J. F., and R. C. Tees. Developmental changes across childhood in the perception of non-native speech sounds. *Canadian Journal of Psychology* 37:278-286, 1983.
- Werker, J. F., and A. Vouloumanos. Speech and language processing in infancy: A neurocognitive approach. En C. A. Nelson and M. Luciana, Eds. *Developmental Cognitive Neuroscience*. Cambridge, MA: MIT Press, 2001, pp. 269-280.
- Woods, B. T. The restricted effects of right-hemisphere lesions after age one: Wechsler test data. *Neuropsychologia* 18:65-70, 1980.
- Woods, B. T. Impaired speech shadowing after early lesions of either hemisphere. *Neuropsychologia* 25:519-525, 1987.
- Woods, B. T., and H.-L. Teuber. Early onset of complementary specialization of cerebral hemispheres in man. *Transactions of the American Neurological Association* 98:113-117, 1973.