

Plasticidad neuronal funcional

S. Hernández-Muela, F. Mulas, L. Mattos

FUNCTIONAL NEURONAL PLASTICITY

Summary. Introduction. Thanks to the contributions made by neuroscientific research and the clinical evidence regarding the functional recovery of the central nervous system in the different motor, cognitive, linguistic and sensory spheres, we now know more about how the brain is built and its modifications. This recovery is possible due to the plasticity of the brain, its capacity to reorganise itself and to modify functions in order to adapt to both external and internal changes. This capacity is inherent to brain cells and allows cortical circuits to be repaired, integrates other cortical areas to carry out modified functions and responds to different disorders. It depends on genetic, neuronal and neurochemical factors and its limits can be manipulated through clinical and pharmacological intervention. Development. The brain's capacity to adapt itself to changes is crucial in the development of the nervous system and has important repercussions on learning. The neuroanatomical, neurochemical and functional changes that take place during the reorganisation made possible by plasticity will facilitate the recovery-acquisition of the functions involved (adaptive plasticity) and may hinder the development of others (maladaptive plasticity). This variability of the possible responses is related to the chronology of the lesion, the site that is affected, the state of the substrata that can take on the function and the type of function that is altered. The mechanisms responsible for facilitating this plasticity are different at any given time (fast and late plasticity), depending on the function that is altered, with expansion of the somatotopic representations in the motor cortex adjacent to the damage, interhemispherical transfer of language or crossed plasticity in the auditory or visual function. The neuropsychological pathology can appear linked to the lesion or secondary to a maladaptive plasticity. Conclusions. Advancing in our knowledge of the intrinsic mechanisms of brain plasticity and synaptic regulation will lead us to understand the recovery of damaged or lost functions in the brains of children with special needs, and thus allow us to implement favourable clinical and pharmacological interventions. [REV NEUROL 2004; 38 (Supl 1): S58-68] **Key words.** Brain plasticity. Crossed plasticity. Early attention. Fast plasticity. Functional recovery. Late plasticity. Maladaptive plasticity. Neuropsychological pathology.

INTRODUCCIÓN: ENTENDIENDO LA ATENCIÓN PRECOZ EN NIÑOS CON NECESIDADES ESPECIALES

La atención temprana es un término general que describe los programas de intervención terapéutica y educativa, a distintos niveles, dirigidos a niños de 0 a 6 años con problemas en su desarrollo, sus familias y entorno, destinados a prevenir o minimizar las posibles alteraciones o deficiencias ya existentes [1].

Surge en sus orígenes de la evidencia de que, a través de la generación de un ambiente rico en estímulos de diverso tipo, podemos intervenir positivamente en la adquisición de funciones o capacidades que se han visto mermaidas por problemas acaecidos a lo largo del desarrollo o en problemas surgidos a lo largo de la maduración de las mismas. Desde la neurología, el Dr. Katona (Instituto Pediátrico de Budapest) fundamenta lo que denomina 'neurohabilitación' o 'rehabilitación temprana' en la plasticidad del cerebro en los primeros meses de vida, en base a la activación y aprovechamiento funcional de todas las estructuras del sistema nervioso central (SNC), que conserven su funcionalidad normal e incluso de aquellas que presentan funciones incompletas en relación con el daño cerebral [2].

Los estímulos a utilizar (*input*) son diversos, y en la generación de las respuestas (*output*) se consigue establecer o reforzar circuitos neuronales que facilitan la adquisición de funciones cerebrales dificultadas por diversas lesiones o problemas. Las lesiones tempranas de las estructuras nerviosas o la privación de la estimulación sensorial procedente del ambiente pueden afec-

tar la maduración neuropsicológica, por lo que aprovechar la plasticidad neuronal en estadios precoces es decisivo para optimizar el desarrollo posterior. Así, la eficacia de los programas de atención temprana se basa, por una parte, en la precocidad de la intervención, y por otra, en la consecución de un diagnóstico precoz de los problemas o patologías que van a derivar en patología de neurodesarrollo posterior, y cuya presencia define las poblaciones de riesgo subsidiarias de aplicación de programas de atención temprana [3]. El diagnóstico precoz permite iniciar un trabajo de forma temprana y por tanto más eficaz, puesto que la capacidad de asimilar e integrar nuevas experiencias es mucho mayor en etapas precoces del desarrollo, gracias a la posibilidad de aumentar las interconexiones neuronales, en respuesta a ambientes enriquecidos con estímulos debidamente programados. Por ello, la aplicación de los programas de trabajo con el niño de riesgo no es arbitraria, sino que cumple dos condiciones: es sistemática, en cuanto a la adecuación del programa a su edad de desarrollo y a las expectativas reales que determinemos para cada niño en particular, y es secuencial, puesto que cada etapa superada es punto de apoyo necesario para iniciar la siguiente [4].

Los mecanismos por los cuales la intervención temprana ejerce su efecto, y las orientaciones teóricas que sustentan su aplicación práctica, han venido clarificándose a través de las neurociencias y son recogidas por lo que se denomina 'neurología evolutiva'. Su comprensión pasa por conocer la anatomía funcional del cerebro, su organización, la relación entre las diversas áreas y niveles, y la naturaleza intrínseca de las respuestas generadas y cómo éstas, siguiendo un programa de trabajo y estimulación secuencial, son capaces de establecer cambios estables en la organización cerebral que permiten la adquisición de funciones no desarrolladas o la maduración de las mismas. En los últimos años, las líneas experimentales de las

Recibido: 28.01.04. Aceptado: 13.02.04.

Instituto Valenciano de Neurología Pediátrica (INVANEP). Valencia, España.

Correspondencia: Dra. Sara Hernández Muela. Instituto Valenciano de Neurología Pediátrica (INVANEP). Artes Gráficas, 23. E-46010 Valencia. E-mail: sarahmuela@hotmail.com

© 2004, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Tabla I. Principios de organización funcional del sistema nervioso central.

Interconectividad
Intrahemisférica: fibras arqueadas, fascículo longitudinal superior e inferior, fibras en U
Interhemisférica: cuerpo calloso, trígono, comisura blanca anterior
Centralización
Jerarquía neuroaxial
Lateralidad cerebral
Especialización estructural y funcional
Organización topográfica
Plasticidad cerebral

neurociencias, tanto en animales como en humanos, se han examinado a desvelar los mecanismos por los cuales el cerebro se va construyendo en un continuo en el tiempo, acomodándose a las diferentes etapas de desarrollo, permitiendo el aprendizaje y la recuperación funcional tras lesiones de distinta naturaleza. El análisis de todos estos mecanismos de neuroplasticidad y restauración funcional como base neurobiológica que apoya y justifica la intervención temprana, constituye el objetivo del presente tema. Se ha demostrado ampliamente la eficacia de la intervención temprana en niños con necesidades especiales en diversos ámbitos: motor, lingüístico, cognitivo, sensorial... [3]. En general, y básicamente, los mecanismos responsables de los fenómenos plásticos para las diferentes funciones y en las distintas áreas del córtex motor, somestésico y las redes relacionadas con la cognición y el lenguaje, son los mismos. Sin embargo, existen investigaciones al respecto que inducen a pensar que el fenómeno de plasticidad neuronal y reorganización funcional es mucho más complejo y muestra particularidades según el área y función interesada.

ORGANIZACIÓN ANATÓMICA Y FUNCIONAL DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

A pesar de que el cerebro humano muestra una complejidad anatómica considerable, los principios que rigen su funcionamiento son muy simples (Tabla I).

Todas las regiones sensoriales y motoras primarias del cerebro relacionadas desde un punto de vista funcional, se encuentran conectadas por fibras de asociación y comisurales. Las áreas de asociación cortical están directamente conectadas entre sí, mientras que las áreas corticales primarias se hallan conectadas entre sí indirectamente a través de las áreas de asociación. Las áreas homólogas de ambos hemisferios se conectan a través de fibras interhemisféricas. Esta interconectividad cerebral permite una interacción constante dentro de cada hemisferio y entre ambos hemisferios, y adecuar las respuestas de forma global y dinámica.

La capacidad para analizar y sintetizar múltiples fuentes de información y generar respuestas diferentes ilustra la organización centralizada y la función del cerebro.

Existe una jerarquía en la organización neuroaxial de forma que los segmentos inferiores llevan a cabo funciones específicas sometidas al control y modulación de estamentos superiores, de modo que la complejidad del procesamiento de la información

aumenta progresivamente a medida que el nivel llega a ser más cefálico. Desde la periferia pueden provocarse, con determinados estímulos, respuestas en niveles superiores que fuercen la organización o la adquisición de determinadas funciones.

La lateralidad cerebral se expresa en tres aspectos: simetría anatómica, diferencias funcionales unilaterales (como la localización del lenguaje, el habla y el procesamiento analítico en el hemisferio izquierdo, y las habilidades temporoespaciales, musicales y el repertorio emocional y humorístico, en el derecho) y control sensoriomotor contralateral. Comprender la funcionalidad del cerebro en estos tres aspectos es básico para entender los procesos que tienen lugar en la reorganización del cerebro tras una lesión.

La especialización estructural y funcional es una característica destacada de la organización cortical. Los sistemas sensitivos y motores poseen células especializadas y distinguibles desde un punto de vista funcional, y ello permite una mayor velocidad de procesamiento de información y adecuación de respuestas.

Las vías neuronales y sus proyecciones se someten a una organización topográfica, de forma que cada área visual se proyecta de manera diferente sobre la corteza visual occipital a través del tálamo. Las fibras que conducen la información visual procedente de la retina retienen esta distinta información conforme progresan hacia el tronco cerebral, el tálamo y la corteza visual, existiendo una continuidad en la representación sobre la corteza visual de áreas adyacentes del campo visual que se organizan en zonas con sensibilidad a una misma orientación y en forma de molinillo. La misma relación existe entre un área definida de la corteza auditiva organizada en franjas de isofrecuencia y las células específicas de frecuencia de la cóclea. Del mismo modo, para la información somatosensorial se distribuyen mapas topográficos o somatotópicos de las diferentes funciones en el área motora primaria.

Por último, el principio de organización que fundamenta la aplicación de programas de intervención terapéutica para la recuperación funcional es la plasticidad cerebral. Es la capacidad de reorganizar y modificar funciones, adaptándose a los cambios externos e internos. La plasticidad inherente a las células cerebrales permite la reparación de circuitos corticales, integra otras áreas corticales para realizar funciones modificadas y responde a diversas afecciones. La capacidad del cerebro de adaptarse a los cambios tiene, además, importantes implicaciones en el aprendizaje [5].

Las distintas manifestaciones observadas en los niños afectados por lesiones o patologías del SNC dependen de la organización anatómica y funcional del cerebro. Interesa analizar el *locus* hemisférico que permite reconocer la distribución de las funciones en diferentes áreas corticales y especialización de los hemisferios; el lóbulo afectado, que permite situar la lesión según las manifestaciones clínicas observadas, gracias a la organización funcional de los diferentes lóbulos; la citoarquitectura del área involucrada, que nos lleva a suponer la afectación de áreas sensoriales (capa granulosa), motoras (área motora primaria) o asociativas; los circuitos cortos y largos a los que pertenece en cada lóbulo y que modulan la sintomatología presente en cada caso, y por último, la edad de aparición del trastorno.

Ramón y Cajal, a principios del siglo XX, determinó que el daño estructural en el cerebro adulto era irreparable y derivaría necesariamente en déficit o secuelas neurológicas, quedando únicamente posibilidad de recuperación en el cerebro del niño. A pesar de que clásicamente se concebía un cerebro estático e

invariable, hoy sabemos que no es así y que la plasticidad cerebral ni siquiera se limita a la infancia o a edades tempranas, como en principio se atribuyó, sino que permanece incluso en la edad adulta, aunque de forma más limitada que en el niño, de forma que algunos pacientes, en la práctica clínica, sorprenden con recuperaciones funcionales espectaculares casi *ad integrum*. Las diferentes regiones cerebrales están genéticamente determinadas para dedicarse a funciones específicas, pero en concreto, en la corteza cerebral, esto es modulable a través de la experiencia y el aprendizaje diarios y puede modificarse en los niños. Dado que la plasticidad es mayor en los primeros años de vida y disminuye gradualmente con la edad, el aprendizaje y la recuperación se verán potenciados si se proporcionan experiencias o estímulos precoces al individuo, lo cual nos introduce en el concepto de período crítico para la plasticidad cerebral, que se analizará más adelante. Se considera edad temprana los primeros cuatro años de vida, de forma que se acotan los límites de eficacia de intervención de los programas de atención temprana, aunque hoy sabemos que no son límites absolutos porque ya hemos comentado que son reconocibles también en menor medida en el cerebro adulto. Sin embargo, especialmente en los niños, las estructuras nerviosas en los primeros años de vida se encuentran en un proceso madurativo en el que continuamente se establecen nuevas conexiones sinápticas y tiene lugar la mielinización creciente de sus estructuras, de modo que en respuesta a los estímulos procedentes de la experiencia, y mediante procesos bioquímicos internos, va conformándose el cerebro del niño. Durante este tiempo, y por dicho período crítico, los circuitos de la corteza cerebral poseen gran capacidad de plasticidad y la ausencia de un adecuado aporte de estímulos y experiencias tiene importantes consecuencias funcionales futuras. Ejemplos prácticos de este período ventana para la plasticidad cerebral nos lo dan la ambliopía, el aprendizaje de una segunda lengua y la adquisición más rápida de Braille en los niños ciegos congénitos o afectados por su ceguera en etapas tempranas.

Retomando la edad de aparición del trastorno o de la lesión, sabemos que los niños más pequeños tienen mayores posibilidades de suplir funciones por plasticidad neuronal que los niños más mayores. Esto es particularmente cierto para el lenguaje y los procesos sensoriales elementales. La capacidad de la plasticidad neuronal dependerá de la maduración previa de la zona funcional dañada y del estado de los sustratos alternativos que van a asumir dicha función. Dado que los trastornos funcionales van a depender del estadio que se haya alcanzado en el momento en que se produzca la lesión, la cronología de la lesión es fundamental a la hora de analizar las secuelas motoras, neurolingüísticas, conductuales y neuropsicológicas en general.

Los cambios neuroanatómicos, neuroquímicos y funcionales que acontecen durante la reorganización por plasticidad, en algunos casos facilitarán la recuperación-adquisición de funciones afectadas (plasticidad fisiológica o adaptativa) y en otras ocasiones como consecuencia de esta reorganización, en pro de algunas funciones, se dificultará el desarrollo de otras (plasticidad patológica o maladaptativa). La capacidad plástica del cerebro es mayor en ambos sentidos en edades precoces. Dicha situación resulta favorable por tanto en estas edades, pero con la posibilidad de que se generen circuitos anómalos con implicaciones clínicas futuras.

Los procesos mediante los cuales el cerebro del niño e incluso el cerebro adulto es capaz de repararse y reorganizarse han sido motivo de investigación en los últimos años y a pesar

de que queda mucho por comprender, vamos aproximándonos cada vez más a los mecanismos intrínsecos que rigen el funcionamiento cerebral. A través del conocimiento de los mecanismos que median la plasticidad neuronal y los que la limitan dependiendo de la edad, podremos intervenir facilitando la plasticidad cortical con fines terapéuticos [6].

Analizar desde esta perspectiva, con posibilidades reparadoras y adaptativas, la patología compleja del neurodesarrollo, intentando localizar en qué momento tiene lugar un determinante o desencadenante de estas enfermedades, no es tan sencillo como reconocer el inicio de una epilepsia, el momento de un infarto isquémico, una hipoxia perinatal o un traumatismo craneoencefálico. En el desarrollo, un número de cambios ocurren al mismo tiempo y es imposible predecir la función de una sola estructura en un determinado comportamiento. La maduración cerebral es un proceso caracterizado por innumerables y progresivas transformaciones que van desde la concepción y gestación, hasta completarse posteriormente. Si el cerebro del niño normal se expresa en cada edad en relación con el grado de maduración alcanzado, con unos patrones de conducta dados, ante cualquier trastorno funcional o estructural va a expresarse de forma diferente. Esta consideración se extiende a toda la patología del neurodesarrollo [7].

En el neurodesarrollo se asiste a dos fases, cuyo potencial inicial esta condicionado por factores genéticos. En una primera fase, el comportamiento expresado no depende de la experiencia externa. Sin embargo posteriormente se inician situaciones específicas dependientes de la edad, en las cuales los estímulos aferentes juegan un papel primordial. Desde este punto de vista, los niños con daño neurológico prenatal o perinatal, los niños afectados por parálisis cerebral infantil (PCI) o los niños con trastornos del desarrollo en general van a expresar conductas estereotipadas, producto de un limitado repertorio de trabajo dependiente de neuronas subcorticales, muy primarias. Estos niños también tendrán problemas de procesamiento de la información sensorial, que llevan a problemas para seleccionar la actividad neuronal eficiente. La intervención precoz en estos niños podría aumentar la capacidad de trabajo de las neuronas primarias subcorticales, y conforme la edad aumenta, ante las limitaciones de la plasticidad cerebral para recuperar la función o habilidad, la intervención va más dirigida a adquirir capacidades compensatorias [8].

MECANISMOS DE PLASTICIDAD NEURONAL

La plasticidad de las estructuras nerviosas es un hecho evidente y es la base teórica que respalda la intervención precoz con programas de atención temprana. Es evidente que muchos niños afectados por patologías neurológicas logran un desarrollo aceptable a pesar de la existencia de factores de riesgo y mal pronóstico asociados a su patología. En muchas ocasiones, el daño estructural apreciable en la neuroimagen o los resultados de los tests predictivos iniciales no necesariamente se relacionan con el resultado y pronóstico final. Existe evidencia acerca de la influencia que sobre la plasticidad cerebral tiene la estimulación, pero no se conoce exactamente qué ocurre en el cerebro humano. Están implicados en la plasticidad cerebral tanto factores externos (la calidad de la rehabilitación y trabajo ofertados...), como factores propios de la ecología del niño (percepción de su enfermedad y ambiente familiar que lo rodea, factores demográficos, etc.) [9].

Tabla II. Resumen de los principales mecanismos descritos como implicados en el inicio y modulación de los procesos de neuroplasticidad.

Señales procedentes de la glía dañada
Excitotoxicidad mediada por glutamato
Disminución del tono inhibitorio gabérgico
Proliferación de células madre remanentes en el hipocampo y la zona periventricular
Sistema de fibras de proyección generalizada
Sistemas de neurotransmisión moduladores de plasticidad
NMDA estimulado por glutamato
GABA
Sistema colinérgico
Sistema serotoninérgico

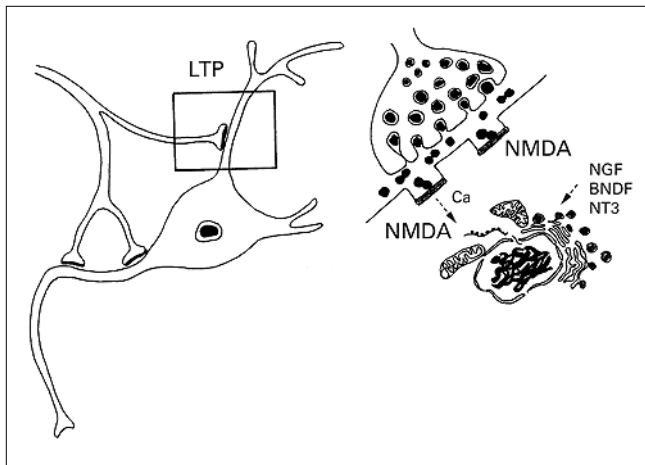


Figura 1. Ejemplo de funcionamiento de sinapsis glutaminérgica. La activación del receptor NMDA por la acción de dos moléculas de glutamato provoca la entrada de calcio al interior de la neurona postsináptica y la salida de magnesio, responsable de la facilitación de la expresión de proteínas en la neurona postsináptica, necesaria para promover cambios estructurales (expresión de receptores, desenmascaramiento o establecimiento de nuevas sinapsis, *sprouting*...). Esta acción es potenciada y modulada por la acción de las neurotrofinas. Así, la activación de sinapsis de forma mantenida y coherente es la base de la LTP y el mecanismo por el que se promueven y favorecen cambios estructurales a través del mantenimiento de sinapsis preferentes, frente a la menor estimulación de otras sinapsis, base de la LDP.

Vamos a intentar analizar, a la luz de las últimas investigaciones, cuatro puntos clave a la hora de entender cómo el cerebro se adapta y se reorganiza para permitir funcionalidad. Hablaremos de los mecanismos neuronales implicados en la plasticidad cerebral, el papel de los principales sistemas de neurotransmisión como mediadores de plasticidad, los factores que se han implicado en el mantenimiento y cese de la plasticidad neuronal (Tabla I), delimitando el período crítico, y por último, de las técnicas a través de las cuales tenemos noción de todos estos acontecimientos.

Mecanismos neuronales

El tejido nervioso puede responder a la lesión de forma aguda por mecanismos mediados por la reabsorción del edema perilesional y del tejido necrótico, la mejoría de la irrigación local por

apertura de circulación colateral y el probable desenmascaramiento de sinapsis latentes que redundan en una mayor eficacia sináptica. Sin embargo, la plasticidad a largo plazo, aquella que implica cambios estructurales estables, depende de diversos mecanismos como: la creación de nuevas sinapsis por crecimiento y expresión de dendritas, encaminadas a ayudar a recuperar la función; la reorganización funcional en la propia zona dañada, cambiando la naturaleza de su función preprogramada para facilitar un funcionamiento adecuado; y la participación de zonas vecinas o contralaterales para suplir la función por reorganización funcional del córtex, quizá mediante la desinhibición de vías y circuitos redundantes.

La base fisiopatológica de esta recuperación hay que buscarla en la capacidad de la glía dañada para generar señales que faciliten o inhiban el crecimiento axonal, el brote de colaterales o *sprouting*, demostrado en el sistema nervioso periférico y también en la sustancia gris central, aunque limitado a distancias cortas (250 μm), y en los procesos de proliferación de células madre nerviosas remanentes en la zona subgranular del hipocampo y las zonas ventricular y periventricular de los ventrículos laterales, adyacentes al núcleo estriado. Estas células son capaces de responder al daño con capacidades migratorias y reparadoras [10].

A su vez, el sistema de fibras de proyección generalizada, que se ramifica enormemente y se distribuye por diversas regiones del cerebro, se relaciona con el mantenimiento de las sinapsis durante el neurodesarrollo y también en el cerebro adulto. Se ha demostrado la implicación de la vía serotoninérgica, y concretamente del receptor 5-HT_{2A}, que se expresa en todas las neuronas del córtex, en relación con la formación de nuevas sinapsis y su mantenimiento. Estudios experimentales demuestran que, tras disminuir los niveles de serotonina y acetilcolina, el número de sinapsis cayó drásticamente en el hipocampo. Modelos fisiopatológicos humanos de esta teoría los encontramos en el cerebro del niño fenilcetonúrico, con síndrome de Down y autista, donde se supone que existe una reducción en el número de sinapsis. Sin pretender simplificar, en estas patologías, a las bases genéticas preexistentes se añaden factores ambientales como la nutrición y el estrés.

Principales sistemas de neurotransmisión en la plasticidad neuronal

- **Sistema N-metil-D-apartato (NMDA) receptor para glutamato:** está implicado en los mecanismos de facilitación intracortical y su inhibición es capaz de bloquear la capacidad plástica del córtex.
- **Sistema gabérgico (GABA):** la inhibición ejercida por el sistema GABA es vencida por los cambios neuroquímicos que siguen a la lesión en los que está implicado el glutamato, para dar paso a los cambios plásticos necesarios para la recuperación en la plasticidad rápida. A largo plazo, la disminución del tono inhibitorio mediado por GABA precede al desenmascaramiento de sinapsis silentes y la consolidación de vías alternativas vecinas o contralaterales, para preservar o suplir la función dañada. Se tiene evidencia de que tanto la privación sensorial como la estimulación ejercen cambios en diferentes sentidos sobre la actividad gabérgica.
- **Sistema colinérgico (Ach):** en relación con el sistema glutaminérgico, desempeña un papel en la morfogénesis cortical.
- **Sistema serotoninérgico:** implicado en la formación y mantenimiento de nuevas sinapsis (5HT_{2A}).

Existe evidencia clínica y experimental acerca de la facilitación farmacológica de algunos de estos mecanismos, que actuarían modulando el nivel de excitabilidad de la corteza cerebral. En este sentido, los estimulantes inducen cambios neuroplásticos en la corteza, relacionados con el aumento de noradrenalina tisular, y la utilización de inhibidores del tono gabérgico facilitan los mecanismos de plasticidad neuronal [11].

Período crítico

Los últimos estudios experimentales han intentado correlacionar la actividad de estos sistemas con el período crítico de plasticidad neuronal y la facilitación de cambios estructurales en la corteza. Morales et al analizan estos aspectos en la corteza visual y los extrapolan ante las evidencias clínicas al resto de la corteza cerebral. Estos estudios se basan en modelos animales, pero pueden servirnos para establecer hipótesis de recuperación funcional en humanos [7]. Se ha destacado el papel de las neurotrofinas: factor de crecimiento nervioso (NGF), neurotrofina 3 (NT3) y factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), como promotoras de la viabilidad y maduración de las neuronas, pero también como implicadas en la formación de nuevas dendritas y sinapsis y en el desmascaramiento de sinapsis silentes o regulación de la eficacia sináptica. El BDNF actúa como factor limitante durante el período crítico, pues las aferencias preferentes promueven su liberación en la corteza de forma dependiente de actividad, con lo cual sus niveles serían bajos para estímulos que llegan con posterioridad, constituyendo la base de la naturaleza competitiva de la plasticidad. Por ello, la disponibilidad de BDNF es baja durante el período crítico, interviniendo en la selección de sinapsis preferentes, y aumenta una vez transcurrido el mismo, dejando de ser factor limitante. A pesar de estos conocimientos, el papel de las neurotrofinas en la plasticidad y el neurodesarrollo sigue suscitando líneas de investigación.

Las investigaciones atribuyen una importancia relevante a la actividad del receptor NMDA en la regulación y limitación de la plasticidad neuronal dependiente de uso o entrenamiento, a través de la modificación de las sinapsis excitatorias glutamérgicas. La consolidación y el debilitamiento sináptico que dan paso a la plasticidad se explican con el modelo de *long term potentiation* (LTP) y *long-term depression* (LTD). La inducción de estas formas de plasticidad depende de la entrada de calcio intracelular mediada por la actividad del glutámico sobre el receptor NMDA, responsable de la facilitación de la expresión de proteínas sinápticas. Así, detectando transmisiones coherentes y mantenidas (detección de coincidencias sinápticas), se promueven y favorecen cambios estructu-

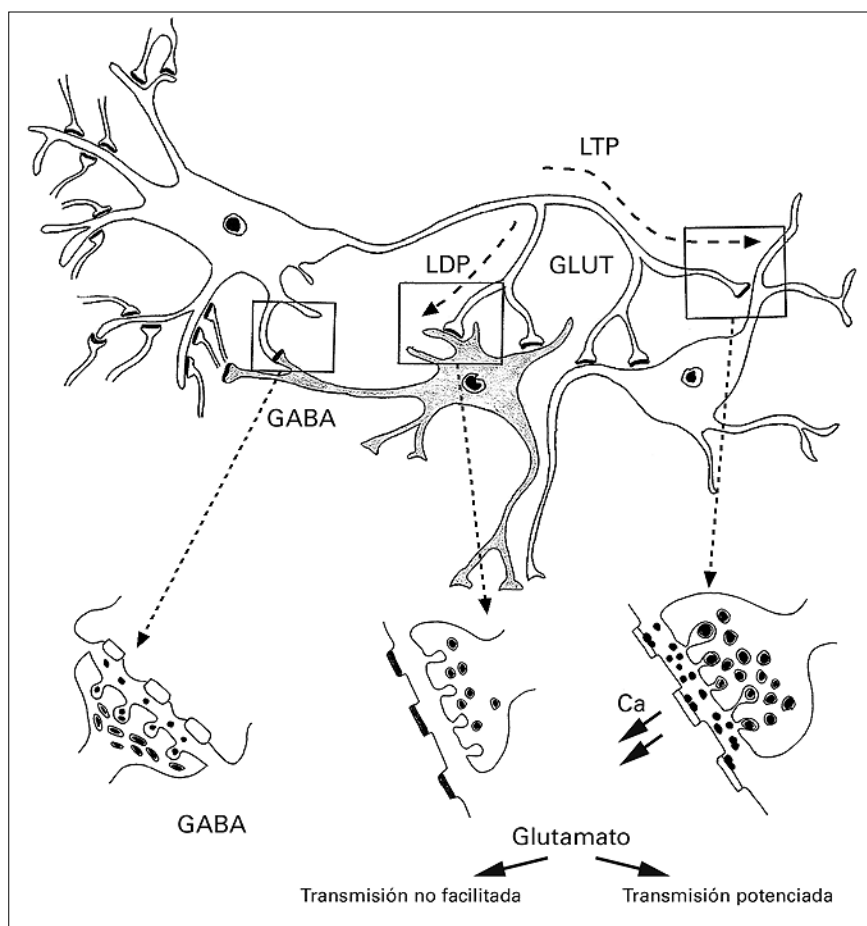


Figura 2. Esquema representativo de las relaciones interneuronales en la sinapsis y su modulación como base de neuroplasticidad. Mediante la selección de sinapsis preferentes por actividad neuronal (LTP), mediada por la acción glutamérgica sobre el receptor NMDA, se facilitan cambios estructurales, mediados por la síntesis proteica. La disminución de la transmisión por otras vías (LDP) modula vías de transmisión alternativas y disminuye el tono gabérgico (neurona gabérgica sombreada) de inhibición retrógrada y, consecuentemente, esto facilita los cambios secundarios al fortalecimiento de la vía preferente.

rales por el mantenimiento de sinapsis preferentes [12] (Fig. 1). El mecanismo dependiente de NMDA una la experiencia sensorial con la plasticidad neuronal durante el período crítico y es extensible a otras modalidades como el aprendizaje, la memoria y el desarrollo en general.

El término del período crítico en este modelo podría depender del apagamiento de LTP y LTD, además de la maduración de la inhibición gabérgica que coincide con este momento. En este sentido, la experiencia clínica avala estas hipótesis porque la manipulación que acelera o retrasa la inhibición gabérgica afecta de forma paralela al período crítico, alterando la inducción de LTP y LTD. Se tiene evidencia de que en el adulto, mediante la inhibición de la regulación gabérgica, se facilitan los cambios neuroplásticos, por lo que la posibilidad de recuperación existe también pasado el período crítico, pero se encuentra restringida por los mecanismos de inhibición cortical (Fig. 2).

Otros factores han de tenerse en cuenta, como las aferencias colinérgicas, adrenérgicas y serotoninérgicas, que modularían la reorganización de la corteza y además, han dado pie a las hipótesis sobre la influencia del estado conductual cuyo tono regula dichas sustancias, sobre la regulación o la inducción de LTP y LTD, y con ello, la reorganización y plasticidad cortical.

Por último, experimentalmente, en ratas se han descrito genes implicados en la plasticidad estructural y el período crítico, entre los que se encuentran genes del complejo mayor de histocompatibilidad y el CPG 15 (*candidate plasticity gene 15*), cuya expresión coincide con el período crítico. Otros factores extraneuronales se han relacionado con el establecimiento del período crítico, como la maduración de la matriz extracelular compuesta por proteoglicanos, que dificulta el crecimiento de nuevas dendritas. En este sentido, el bloqueo de la función de los proteoglicanos condroitín-sulfato, muy abundantes en la matriz extracelular, ampliaría el período crítico en animales adultos.

Métodos de evidencia

La aplicación de diversas técnicas neurofisiológicas ha permitido describir estas características reorganizativas que tienen lugar tanto en animales como en humanos. Entre ellas están la magnetoencefalografía (MEG) –de gran resolución temporoespacial al combinarla con neuroimagen por resonancia magnética (RM), sobretodo en la patología de la cognición–, la resonancia magnética funcional (RMf), la tomografía por emisión de positrones (PET) y de fotón único (SPECT) y, por último, la estimulación magnética transcranial (TMS) [13].

Mediante estas técnicas se ha podido ir construyendo mapas de activación cortical durante la realización de diversas funciones motoras, cognitivas, de integración sensorial etc., que se validan por contraste entre las diferentes técnicas. Ello permite explorar su funcionamiento en individuos normales y las variaciones que tienen lugar como consecuencia de los mecanismos de plasticidad y adaptación ante diferentes patologías, observando las transferencias de funciones entre diferentes áreas cerebrales o la expansión de los mapas somatotópicos de representación de un dominio motor en la corteza motora o de la zona responsable del procesamiento del lenguaje.

PLASTICIDAD NEURONAL: PARTICULARIDADES EN LA RECUPERACIÓN FUNCIONAL

El patrón de reorganización cortical en la recuperación funcional de las diversas capacidades no es la misma, a pesar de que los mecanismos básicos de plasticidad son compartidos por todo el córtex. Las peculiaridades en estos patrones sustentan las diferentes modalidades de intervención terapéutica para las distintas deficiencias: motoras, lingüísticas, sensoriales, neuropsicológicas, etc.

Recuperación motora

La estructura de la corteza cerebral está cambiando continuamente en respuesta a el entrenamiento, las adquisiciones conductuales y motoras.

La construcción de mapas funcionales de áreas motoras con TMS mediante la estimulación de puntos sobre el cuero cabelludo para la activación de un músculo determinado y su correlación con los hallazgos en RMf y PET, ha posibilitado la comprensión de la forma en que la corteza motora y somatomotora se adapta y cambia en respuesta a las lesiones y a la intervención terapéutica.

Varios estudios realizados sobre sujetos con hemiplejía central (PCI hemipléjica), demuestran que, en la recuperación funcional a través de la rehabilitación, los mecanismos de plasticidad difieren dependiendo de la cronología respecto a la lesión. Pueden llevarse a cabo de dos formas: plasticidad rápida y plasticidad a largo plazo.

Plasticidad de aparición rápida

La plasticidad de aparición rápida, a los pocos minutos tras la lesión, se debe a cambios inducidos en la corteza motora, facilitados por el ejercicio (rehabilitación), y se basa en el desenmascaramiento de sinapsis latentes que depende de la disminución del tono gabérgico. Diversos estudios demuestran que la plasticidad de las neuronas motoras del córtex tras una lesión experimental depende del tono inhibitorio modulador gabérgico en estas neuronas, de forma que un aumento en el tono gabérgico disminuiría considerablemente la plasticidad inducida por la práctica o ejercicio, mientras que una disminución en la transmisión gabérgica se asocia a mayores cambios plásticos en la corteza motora. [14]. Siguiendo esta misma línea investigadora, otros grupos encuentran que la disminución de los niveles de GABA en las neuronas de la corteza motora tras la lesión puede demostrarse mediante RM con espectroscopia [15]. Esta disminución de los niveles de GABA podría relacionarse con el principio de su cascada de síntesis a partir de glutamato y ácido glutámico en las neuronas gabérgicas. Sin embargo, no hay variación en los niveles de glutamato neuronal, por lo que su control debe estar en otros puntos de su metabolismo. Concretamente se ha relacionado con una rápida modulación de la actividad de la GABA transaminasa (GABA_T), que cataboliza el GABA tras su producción a partir de glutamato y ácido glutámico en los terminales gabérgicos de las neuronas [16]. Tras el daño neurológico se asiste a un aumento en la actividad GABA_T, con la consecuente disminución de GABA, facilitándose así la plasticidad cerebral rápida dependiente del ejercicio.

Plasticidad tardía

En la modalidad de plasticidad tardía, donde se generan cambios permanentes en la corteza cerebral, los cambios comprenden mecanismos como potenciación de sinapsis a largo plazo, la regeneración axonal y el *sprouting* [17]. En la mayoría de ocasiones aparecen nuevas vías motoras que arrancan de la corteza motora del hemisferio sano y se dirigen de forma ipsilateral al hemicuerpo afectado, de forma que tiene lugar la recuperación funcional del hemicuerpo afectado, supongamos la mano. En otro grupo menos numeroso de pacientes, los nuevos axones corticoespirales procedentes de la corteza motora no dañada se proyectan erróneamente de forma bilateral, produciendo una menor recuperación funcional con intensos movimientos en espejo, como ejemplo de plasticidad maladaptativa. En sólo un pequeño grupo de pacientes no se encuentra respuesta, para lo cual quedan distintas posibilidades: la rehabilitación no es la adecuada o fracasa, la edad del paciente limita la recuperación, o factores endógenos, como su base genética, explican la variabilidad de respuesta y de pronóstico que se observa en clínica. El pronóstico en cuanto a respuesta clínica podría adelantarse al observar la respuesta electromiográfica en la mano hemipléjica tras la estimulación magnética del córtex contralateral: si está ausente, la respuesta funcional será pobre o el paciente presentará intensos movimientos en espejo, secundarios a plasticidad aberrante de proyección bilateral [18,19].

En los pacientes hemiesferectomizados o con defectos hemisféricos congénitos, como los trastornos congénitos y las epilepsias graves –patologías de inicio temprano en la infancia–, el patrón de plasticidad y recuperación podría ser diferente que en el adulto con accidentes isquémicos, por ejemplo. En este control unilateral por parte del hemisferio sano que aprende a manejar el funcionamiento motor de ambos hemicuerpos, la preco-

cidad de la lesión facilita el aprendizaje de la función deficitaria por otras áreas alternativas con mayor calidad, dependiendo del período crítico y de la eliminación de la región disfuncional, por la existencia de vías ipsilaterales que empobrecerían el pronóstico funcional [20].

Recuperación lingüística

Los estudios neurobiológicos que aportan datos sobre las áreas correspondientes al lenguaje y su configuración en un momento determinado del neurodesarrollo nos han permitido ir conociendo y entendiendo cada vez mejor la función del lenguaje y su comportamiento tras la lesión. Sabemos que niños de 4 años de edad tienen muy bien localizada la representación del lenguaje, en el hemisferio izquierdo, prácticamente igual que en el adulto. Sin embargo, la corteza cerebral involucrada en las funciones lingüísticas también es sensible a la experiencia, de forma que los *locus* relacionados con los procesos de lenguaje no son estables en el tiempo –incluso en el adulto–, y se expanden o contraen según la experiencia y las necesidades. Inicialmente ocupan áreas más amplias en el córtex perisilviano, que van concentrándose conforme se alcanza la competencia en el lenguaje, en base a una mayor complejidad y nivel de especialización, de forma que las áreas periféricas que originariamente se relacionaron con el lenguaje retienen esta habilidad como capacidad secundaria latente, capaz de suplir o completar la función lingüística en caso de lesión del área primaria.

A este respecto, son interesantes los estudios sobre lateralización cerebral llevados a cabo en niños afásicos. Inicialmente, y en condiciones fisiológicas, la especialización del lenguaje en un hemisferio u otro es igual de buena y tras una lesión puede establecerse en el lado contralateral, con mayor facilidad en el niño que en el adulto. Mediante la obtención de mapas funcionales cerebrales durante la realización de tareas lingüísticas, la demostración de cómo es posible la transferencia de las funciones del lenguaje al hemisferio derecho cuando los circuitos de lenguaje, clásicamente localizados en el hemisferio izquierdo, se han dañado durante la etapa prenatal [21]. Con la maduración cerebral, el lenguaje va estableciéndose gradualmente en el hemisferio izquierdo, hasta que en la pubertad se alcanza el modelo adulto de lateralización. Si en algún momento tiene lugar una lesión en el hemisferio izquierdo, la cronología de la lesión –la edad del niño cuando tiene lugar el daño– es la que marca el pronóstico futuro, tanto en cuanto a función del lenguaje como a alteraciones neuropsicológicas asociadas.

Ya hemos hablado de la existencia de una pronunciada plasticidad cerebral poslesional durante la maduración posnatal del cerebro. Las lesiones del hemisferio izquierdo se asociarían a una mayor participación de la normal actividad del hemisferio derecho y de una atípica asimetría en las activaciones de la zona perisilviana durante las actividades lingüísticas, de forma más llamativa cuando la lesión tiene lugar en etapas precoces que cuando sucede en etapas más tardías en la vida. Estos postulados son demostrables por PET, ya que existe una diferencia en los patrones de activación por regiones implicadas en el lenguaje entre el grupo de pacientes con lesión temprana del hemisferio izquierdo y el grupo en el que se produce la lesión de forma tardía. Es decir, las lesiones producidas de forma temprana desencadenan una reorganización más profunda que incluye la transferencia del lenguaje al hemisferio derecho; en lesiones acontecidas más tardíamente, lo que tiene lugar es una reorgani-

zación cortical intrahemisférica, sobre todo a costa de áreas vecinas. Como resultado de la plasticidad cerebral más pronunciada que sucede tras lesiones acontecidas en etapas tempranas, se ha evidenciado un aumento en la activación de regiones prefrontal, frontal inferior y parietal inferior, para el lenguaje expresivo, y regiones temporales inferior, temporal frontal y temporal superior, para el lenguaje receptivo [22]. Probablemente, estas zonas corresponden a la amplia zona responsable de las funciones relacionadas con el lenguaje en etapas precoces, que con la maduración y complejidad creciente de las conexiones neuronales quedan libres en relación con este tipo de tareas, pero conservan de forma latente esta capacidad.

Por tanto, una lesión temprana, acontecida antes del año de vida, lleva a una reorganización extensa tanto del hemisferio derecho como del izquierdo. En esta amplia reorganización asistimos a una plasticidad adaptativa, pero también –y como consecuencia del gran potencial del cerebro– a una plasticidad patológica o maladaptativa. La consecuencia de esta plasticidad patológica es la disminución tanto de las capacidades verbales como de las no verbales, con mayor morbilidad neuropsicológica. El daño tardío, por encima del año de edad, origina una reorganización más limitada, más organizada, con menos secuelas secundarias. Sin embargo, estos fenómenos están sujetos a una amplia variabilidad de respuesta individual dependiente de factores demográficos y clínicos (entre los que se encuentra la intervención temprana), además de la edad en el momento de la lesión. Esta variabilidad de respuesta está influida además por factores hormonales, de forma que, como describió Galaburda [23], los estrógenos protegerían frente a una plasticidad patológica; los varones serían el grupo donde se observarían los mayores estragos neuropsicológicos debido a este mecanismo maladaptativo de reorganización.

En conclusión, y al igual que ocurre en el córtex motor, existe evidencia de plasticidad cerebral en las regiones responsables del lenguaje tras un daño neurológico. Sin embargo, los mecanismos de plasticidad pueden ser diferentes que en el caso del dominio motor, siendo homotópico para el lenguaje y predominantemente no homotópico para el área motora, aunque no de forma exclusiva teniendo en cuenta la existencia de vías ipsilaterales. Estudios realizados con PET en niños y adolescentes demuestran un mayor potencial para la reorganización interhemisférica homotópica (en el mismo hemisferio) en el caso del lenguaje en relación con el dominio motor. La reorganización interhemisférica de funciones motoras es generalmente más limitada y propia de edades tempranas [24].

Recuperación sensorial

Los cambios plásticos no se limitan únicamente a la corteza motora, sino que tienen lugar en otros sistemas. Vamos a analizar qué ocurre cuando se lesionan las vías o la corteza cerebral responsable de procesar la información sensorial, como la visión y la audición involucradas en el acceso y la internalización de la información procedente del medio, básica para lograr un desarrollo neurológico y neuropsicológico adecuados.

Capacidad auditiva

El principal determinante de la importancia de la audición es que supone la conexión con estímulos ambientales en forma de sonidos, cuyo procesamiento nos habilita para la comunicación verbal. En este sentido, la capacidad auditiva es limitante para la adquisición del lenguaje verbal. Podemos hablar de que existe un

período auditivo crítico para la adquisición del lenguaje, que viene avalado por estudios realizados en niños sordos tras la aplicación de implantes cocleares por el grupo de la Universidad de Navarra. A este respecto, en cuanto a las dificultades del lenguaje secundarias a la existencia de un déficit sensorial por pérdida de audición, es necesario considerar dos situaciones: la primera de ellas, cuando la pérdida de audición tiene lugar de forma previa a la adquisición del lenguaje, en etapas muy tempranas, y una segunda situación, cuando la pérdida de audición ocurre de forma posterior a la adquisición del lenguaje. El estímulo auditivo necesario para inducir plasticidad cerebral en la corteza auditiva se obtiene a través de los implantes cocleares. El implante de los mismos tiene mayor interés si se realiza en etapas precoces y esto se relaciona directamente con la plasticidad en la corteza auditiva y con mayores posibilidades para la adquisición del lenguaje. Este procedimiento muestra mayor tasa de éxito en el grupo de niños en los que se aplica de forma temprana, incluso con mejores resultados que en el grupo de enfermos que perdieron la audición después de la adquisición del lenguaje, y en los cuales la rehabilitación es más dificultosa. Se establece que el período de respuesta crítico para estimulación auditiva con implante coclear abarca los primeros 6 años de vida, período fuera del cual es difícilmente recuperable la pérdida de plasticidad neuronal [25].

Capacidad visual

La plasticidad de los campos visuales no se conoce bien, pero estudios realizados recientemente arrojan luz sobre estos fenómenos.

Podemos hablar de dos situaciones: cuando la corteza visual está dañada por una lesión displásica o traumática, y cuando, a pesar de la indemnidad de la corteza occipital, por razones periféricas o centrales, no se desarrolla la visión.

Respecto a la primera situación, estudios descriptivos demuestran el traslado de la función de la corteza visual a zonas adyacentes a la corteza occipital, como regiones posteriores de lóbulos parietales y temporales, reconocible mediante obtención de potenciales evocados visuales (p100) y RMf, en lesiones de la corteza visual [26].

Respecto a la segunda situación –cegueras periféricas, tumores de quiasma, etc., determinantes de una ceguera en etapas muy tempranas–, se ha demostrado la existencia de la modalidad denominada ‘plasticidad cruzada’ (*cross-modal plasticity*), que aparece para incrementar o facilitar percepciones alternativas compensatorias de déficit sensoriales. Estos cambios implican mecanismos neuroplásticos en los que áreas que procesan determinada información, aceptan, procesan y dan respuesta a otro tipo de información procedente de otra modalidad sensorial. Esto es exactamente lo que ocurre en la corteza occipital de niños ciegos desde etapas tempranas, que facilita y a la vez es consecuencia del aprendizaje de la lectura Braille, al ampliar y variar la capacidad perceptiva del córtex occipital, en compensación por la ausencia de visión. Se ha demostrado la expansión, en el córtex somatosensorial, de la representación del dedo índice, fundamental en la lectura Braille [17].

El ensanchamiento de la representación cortical del dedo índice puede deberse a dos mecanismos: el primero, por desmascaramiento de conexiones silentes (aumento de eficacia sináptica), en la misma zona lesionada o deficitaria y adyacentes, y el segundo, por plasticidad estructural, es decir, reorganización permanente que dota de capacidades en principio no propias a un área determinada (plasticidad cruzada). La lectura Braille activa

–sobre esto existe evidencia por TMS– regiones occipitales primarias y secundarias (conexiones intracorticales entre áreas somestésicas y visuales), que pueden ser bloqueadas por pulsos repetitivos mediante TMS, interrumpiendo la lectura Braille.

El grupo de Morales et al [6] plantea la discusión sobre si la entrada de información de una determinada modalidad –y, por tanto, la activación neuronal por la misma– ejerce un papel permisivo o instructivo sobre la reorganización cortical. Si cumpliera un papel permisivo, aceptaríamos que la actividad neuronal permite el mantenimiento de una determinada organización neuronal, que está genéticamente especificada; luego, la experiencia se requeriría fundamentalmente para el mantenimiento de dicha organización cortical. Sin embargo, si aceptamos un papel instructivo, suponemos que la actividad neuronal mediada por la experiencia contiene la información necesaria para especificar los patrones de conectividad y organización neuronal, de forma que será diferente dependiendo de la información que se procese, sin limitación en cuanto a predisposición genética. La evidencia experimental se obtiene tras la eliminación del núcleo geniculado medial del tálamo (tálamo auditivo). La aferentización de la corteza auditiva se realiza ahora a través de la vehiculización de estímulos visuales por el núcleo geniculado lateral del tálamo (tálamo visual) a la corteza auditiva de ratas, y se observa que esta corteza se organiza según el patrón propio de la corteza visual (en zonas con sensibilidad a una misma orientación y en forma de molinillo, en contraste con la organización en franjas de isofrecuencia propia de la corteza auditiva). Éste sería el modelo de plasticidad cruzada animal y se construye sobre la base de considerar el papel instructivo de la experiencia sensorial sobre el córtex.

Patología neuropsicológica

Podemos plantearnos el problema de la patología neuropsicológica desde dos puntos de vista y análisis. El primero de ellos, cuando la patología neuropsicológica aparece íntimamente ligada al daño neurológico [27], ya sea en lesiones evidenciables (malformaciones cerebrales, displasias y defectos de migración, epilepsias tempranas, cromosomopatías...) o en disfunciones cerebrales en las que no podemos demostrar una alteración por los métodos de diagnóstico actuales (trastornos del espectro autista, trastornos del aprendizaje, trastorno por déficit de atención con hiperactividad...). En segundo lugar, debemos hablar de la patología neuropsicológica como morbilidad de la plasticidad neuronal, inherente al proceso de reorganización cortical en la recuperación de funciones, que se desarrolla de forma más profunda y con mayores posibilidades funcionales e implicaciones neuropsicológicas a la vez, en los niños en edad temprana.

Respecto a la primera premisa, la problemática neuropsicológica aparece frecuentemente ligada a lesiones o enfermedades que afectan al desarrollo del sistema nervioso, al neurodesarrollo, ya sean de causa determinada o no determinada.

En el caso de los trastornos generalizados del desarrollo, el problema podría ser consecuencia de una sinaptogénesis anormal o, como se ha venido a denominar, ‘cableado neuronal erróneo’. Como ya hemos comentado, las sinapsis cambian de forma constante, se establecen, se refuerzan y se mantienen, se modifican y, en algunos casos, desaparecen. Dado que la sinapsis es el sustrato de la neurotransmisión química, la transferencia de información en el cerebro depende de que los axones inerven sus objetivos correctos. Una vez establecida la inervación, el funcio-

namiento cerebral correcto depende del mantenimiento de la sinapsis adecuada, proceso en el que tienen especial importancia la experiencia y la aferencia de estímulos favorables.

Las terapias de intervención precoz y la farmacología pueden modificar la neurotransmisión y podrían interactuar con la plasticidad neuronal. Explotar la neuroquímica de la plasticidad neuronal constituye un importante objetivo del desarrollo farmacológico [12].

En el caso de la segunda premisa, conocemos que la plasticidad cerebral del cerebro inmaduro tras una lesión acaecida de forma precoz puede conducir a serias consecuencias en el desarrollo posterior. En este sentido, la edad temprana en el momento de la lesión determina mayores secuelas secundarias a la misma plasticidad cerebral, sobre todo en el desarrollo neuropsicológico, aparte de déficit focales según el hemisferio dañado que, en algunas ocasiones, pueden persistir como secuela [28]. La plasticidad cerebral que facilita la recuperación motora muchas veces lleva asociados efectos deletéreos, como las secuelas neuropsicológicas, o somatosensoriales, como el miembro fantasma, en el caso de lesiones periféricas.

Puyuelo-Sanclemente ha analizado la patología neuropsicológica que presentaban los niños afectados de PCI. Dada la variabilidad clínica del cuadro, las posibilidades de afectación y pronóstico también son muy variables. Sin embargo, llama la atención que aparecen problemas de visión en un 30-40% de casos, retraso mental o deterioro cognitivo de diferente grado hasta en un 70% –con la limitación de la heterogeneidad de la muestra analizada–, problemas de atención y memoria cuya incidencia no queda aclarada en la literatura médica, y problemas de recepción, procesamiento de la información, secuenciación... Destacan dos datos: por un lado, la presencia de trastornos del lenguaje hasta en un 70-80%, tanto en la ejecución motora del mismo, claramente en relación con la patología, como los relacionados con la función lingüística en sí, trastornos éstos últimos que se incrementan con el tiempo. Y, por otro lado, el desarrollo cognitivo, cuyos problemas se acrecientan con la edad [29]. El análisis de estos datos desde la perspectiva de la plasticidad cerebral puede explicar cómo determinados aspectos neuropsicológicos del desarrollo se ven afectados directamente por la patología, mientras que en otros aspectos, sobre todo el lenguaje y el desarrollo cognitivo, los efectos deletéreos se asientan con la edad, lo que sugiere que son consecuencia de la reorganización cerebral compensatoria del déficit establecido, o sea, secuelas de la plasticidad cerebral, tanto mayores cuanto menor es el niño en el momento de establecerse la lesión.

La comprensión de los mecanismos de plasticidad cerebral y de la afectación derivada en el ámbito neuropsicológico y de procesamiento cognitivo, ayudará a desarrollar programas de tratamiento más adecuados para lograr un mejor pronóstico funcional [17]. En este sentido, habrá que prestar atención a las investigaciones que surjan de aplicar técnicas como la MEG y la TMS en la valoración de funciones neuropsicológicas en un futuro cercano.

DE LA NEUROCIENCIA A LA REHABILITACIÓN: POSIBILIDADES DE INTERVENCIÓN. EL FUTURO DE LA ATENCIÓN TEMPRANA

A pesar de que los avances en las neurociencias nos ofrecen cada vez un conocimiento mayor acerca de la maduración cere-

bral y los principios que rigen su funcionamiento y adaptación a las lesiones, queda mucho por entender y comprender. Se abren cada día nuevas líneas de investigación intentando describir y descifrar las respuestas que el cerebro va dando a lo largo de la vida a los diferentes acontecimientos vitales. Sólo conocemos y aprovechamos un leve porcentaje del potencial del cerebro que hoy no alcanzamos a comprender. Conforme avancemos en el conocimiento de los mecanismos neuroquímicos y neuroanatómicos que dirigen la plasticidad cerebral y la capacidad de recuperación funcional, podremos diseñar estrategias específicas de actuación temprana cada vez más adecuadas y adaptarlas a la población infantil con alto riesgo de sufrir secuelas derivadas de patologías neurológicas.

A la luz de los últimos estudios, surge la posibilidad de intervenir y modular la plasticidad cerebral con distintas estrategias:

- Desde el punto de vista físico, adecuando los programas de intervención, estimulación y rehabilitación a los conocimientos sobre los diferentes mecanismos con los que el córtex es capaz de adaptarse, la capacidad de plasticidad interhemisférica del córtex motor, la plasticidad cruzada para el córtex visual y auditivo, la reorganización homotópica o la transferencia contralateral en el córtex relacionado con el lenguaje, etc.
- Desde el punto de vista farmacológico, se puede apoyar o combinar la terapia física con la administración de fármacos que prolonguen o abran el período crítico para fomentar cambios neuroplásticos, como los inhibidores o antagonistas del tono gabérgico. Los estimulantes noradrenérgicos como las anfetaminas, incrementan la LTP por vías adrenérgicas y dopaminérgicas, favoreciendo la plasticidad sináptica que subyace a los procesos mnésicos y el aprendizaje [30]. También parecen mejorar la recuperación de la función motora mediante terapia física.
- Desde el abordaje cognitivo y conductual, trabajando la atención durante la ejecución de las tareas, se aprende y se recuperan funciones más rápidamente. En cuanto a la recuperación de déficit cognitivo y funciones mentales superiores, incluyendo el lenguaje, antes de diseñar las estrategias de rehabilitación es imprescindible realizar una valoración neuropsicológica completa para determinar los componentes afectados del sistema, y cuáles son los conservados que pueden servir como apoyo y punto de partida a la terapia. Además, si conductualmente conseguimos un tono más adecuado, los estudios sugieren que este tono conductual actuaría facilitando la plasticidad neuronal a través de la estimulación noradrenérgica y serotoninérgica, fundamentalmente.
- La utilización de técnicas físicas como la TMS abre la posibilidad de aumentar la excitabilidad de la corteza que interese, facilitando su entrenamiento y posibilitando un incremento de la capacidad de aprender aquello que se entrene en las horas subsiguientes. La TMS prepararía a la corteza para la sesión de terapia, sea física o cognitiva, aumentando la capacidad y la velocidad de recuperación y aprendizaje.

Siguiendo en esta línea, recientes estudios con técnicas neurofisiológicas que ofrecen la neuroimagen funcional de redes neuronales implicadas en funciones cognitivas como la MEG, abren un campo de investigación para el conocimiento de patologías de la cognición y neuropsicológicas, y para el conocimiento del papel que podemos estar desempeñando con nuestra intervención, mediante estrategias cognitivas y farmacológicas,

en la recuperación o no recuperación de las funciones implicadas. A través de este conocimiento se abre la posibilidad de ayudar al cerebro a construirse, facilitando sus propios mecanismos de neuroplasticidad.

Quizá logremos demostrar que las armas que la neurociencia ofrece hoy para fomentar la recuperación funcional del córtex motor o somatosensorial pueden aplicarse a los mecanismos que rigen la cognición y la patología neuropsicológica. Esto nos abriría las puertas al conocimiento de patologías complejas del neurodesarrollo que tienen su origen en etapas precoces, como las derivadas de la privación de estímulo en algunos grupos de

niños (déficit neurosensoriales, privación de experiencias en niños adoptados, niños afectos de parálisis cerebral que no han tenido la experiencia de un esquema motor normal...). Recordemos que tanto la falta de estimulación como la intervención temprana y la estimulación son capaces de modular la actividad gabérgica básica para iniciar los cambios neuroplásticos implicados en la recuperación funcional, lo cual permite nuevas posibilidades de estudio y acercamiento a diversas patologías y su recuperación, y quizá nos ayude a encontrar, desde la humildad del desconocimiento, la clave para entrar en el cerebro de los niños con necesidades especiales.

BIBLIOGRAFÍA

- Candel-Gil I. Atención temprana. Situación actual y perspectivas de futuro. In: Candel-Gil I, ed. Programa de atención temprana. 3 ed. Madrid: CEPE; 1999.
- Mulas F, Millá MG. La atención temprana. Qué es y para qué sirve. *Summa Neurológica* 2002; 1: 31-5.
- García-Navarro ME, Tacoronte M, Sarduy I, Abdo A, Galvizú R, Torres A, et al. Influencia de la estimulación temprana en la parálisis cerebral. *Rev Neurol* 2000; 31: 716-9.
- Cabrera MC, Sánchez C. La estimulación precoz. Un enfoque práctico. 13 ed. Madrid: Siglo XXI; 2002.
- Subhash CB, Orlando JA. Neurociencia para el estudio de las alteraciones de la comunicación. Barcelona: Masson; 1997.
- Morales B, Rozas C, Pancetti F, Kirkwood A. Períodos críticos de plasticidad cortical. *Rev Neurol* 2003; 37: 739-43.
- Acosta MT. Neurodesarrollo: integración de las perspectivas neurológica y neuropsicológica. In Espinosa E, Casasbuenas OL, Guerrero P, eds. Trastornos del neurodesarrollo y aprendizaje. Bogotá: Hospital Militar Central; 1999.
- Hadders-Algra M. Early brain damage and the development of motor behavior in children: clues for therapeutic intervention? *Neural Plast* 2001; 8: 31-49.
- Lebeer J, Rijke R. Ecology of development in children with brain impairment. *Child Care Health Dev* 2003; 29: 131-40.
- Levin HS, Grafman J. Cerebral reorganization of function after brain damage. Oxford: Oxford University Press; 2000.
- Goldstein LB. Effects of amphetamines and small related molecules on recovery after stroke in animals and man. *Neuropharmacology* 2000; 39: 852-9.
- Stahl S. Neurotransmisión química como mediadora de la acción de las enfermedades. In Stahl S. Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. p. 107-46.
- Gómez-Fernández L. Plasticidad cortical y restauración de funciones neurológicas: una actualización sobre el tema. *Rev Neurol* 2000; 31: 749-56.
- Ziemann U, Muellbacher W, Hallett M, Cohen LG. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain* 2001; 124: 1171-81.
- Levy LM, Ziemann U, Chen R, Cohen LG. Rapid modulation of GABA in human cortical plasticity demonstrated by magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 1999; 52 (Suppl 2): A88.
- Petroff OA, Rothman DL, Behar KL, Collins TL, Mattson RH. Human brain GABA levels rise rapidly alter initiation of vigabatrin therapy. *Neurology* 1996; 47: 1567-71.
- Chen R, Cohen LG, Hallett M. Nervous system reorganization following injury. *Neuroscience* 2002; 111: 761-3.
- Carr LJ, Harrison LM, Evans AL, Stephens JA. Patterns of central motor reorganization in hemiplegic cerebral palsy. *Brain* 1993; 116: 1223-47.
- Chu D, Huttenlocher PR, Levin DN, Towle VL. Reorganization of the hand somatosensory cortex following perinatal unilateral brain injury. *Neuropediatrics* 2000; 31: 63-9.
- Cohen LG, Chen R, Celnik P. Functional relevance of cortical plasticity. In: Graffman J, Christen Y, eds. Neuronal plasticity: building a bridge from the laboratory to the clinic. Berlin: Springer-Verlag; 1999.
- Foz FB, Lucchini FL, Palimieri S, Rocha AF, Rodella EC, Rondo AG, et al. Language plasticity revealed by electroencephalogram mapping. *Pediatr Neurol* 2002; 26: 106-15.
- Muller RA, Behen ME, Rothermel RD, Muzik O, Chakraborty PK, Chugani HT. Brain organization for language in children, adolescents, and adults with left hemisphere lesion: a PET study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999; 23: 657-68.
- Galaburda AM, Cestnick L. Dislexia del desarrollo. *Rev Neurol* 2003; 36 (Supl 1): S3-9.
- Muller RA, Rothermel RD, Behen ME, Muzik O, Mangner TJ, Chugani HT. Differential patterns of language and motor reorganization following early left hemisphere lesion: a PET study. *Arch Neurol* 1998; 55: 1113-9.
- Manrique M, Cervera-Paz FJ, Huarte A, Pérez N, Molina M, García-Tapia R. Cerebral auditory plasticity and cochlear implants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 49 (Suppl 1): S193-7.
- Kong CK, Wong LY, Yuen MK. Visual field plasticity in a female with right occipital cortical dysplasia. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 256-60.
- Mulas F, Hernández S, Morant A. Alteraciones neuropsicológicas en niños epilépticos. *Rev Neurol Clin* 2001; 2: 29-41.
- Benz B, Ritz A, Kiesow S. Influence of age-related factors on long-term outcome after traumatic brain injury (TBI) in children: a review of recent literature and some preliminary findings. *Restor Neurol Neurosci* 1999; 14: 135-41.
- Puyuelo-Sanclemente M. Psicología, audición y lenguaje en diferentes cuadros infantiles. Aspectos comunicativos y neuropsicológicos. *Rev Neurol* 2001; 32: 975-80.

PLASTICIDAD NEURONAL FUNCIONAL

Resumen. Introducción. Gracias a las aportaciones de la investigación en neurociencias y las evidencias clínicas en relación con la recuperación funcional del sistema nervioso central, en las distintas esferas motora, cognitiva, lingüística y sensorial, conocemos más sobre la construcción del cerebro y sus modificaciones. La base de esta recuperación reside en la plasticidad cerebral, capacidad de reorganizar y modificar funciones adaptándose a los cambios externos e internos. Es inherente a las células cerebrales, permite la reparación de circuitos corticales, integra otras áreas corticales para realizar funciones modificadas y responde a diversas afecciones. Depende de factores genéticos, neuronales y neuroquímicos, y sus límites pueden manipularse desde la intervención clínica y farmacológica. Desarrollo. La capacidad del cerebro de adaptarse a los cambios es crucial en el neurodesarrollo y tiene importantes implicaciones en el aprendizaje. Los cambios neuroanatómicos, neu-

PLASTICIDADE NEURONAL FUNCIONAL

Resumo. Introdução. Graças aos contributos da investigação em neurociências e às evidências clínicas em relação à recuperação funcional do sistema nervoso central, nas distintas esferas motora, cognitiva, linguística e sensorial, conhecemos mais sobre a construção do cérebro e suas modificações. A base desta recuperação reside na plasticidade cerebral, capacidade de reorganizar e modificar funções adaptando-se às mudanças externas e internas. É inerente às células cerebrais, permite a reparação de circuitos corticais, integra outras áreas corticais para realizar funções modificadas e responde a diversas afeções. Depende de fatores genéticos, neuronais e neuroquímicos, e os seus limites podem manipular-se desde a intervenção clínica e farmacológica. Desenvolvimento. A capacidade do cérebro de se adaptar às mudanças é crucial no desenvolvimento neuronal e tem importantes implicações na aprendizagem. As alterações neuroanatómicas, neuroquímicas

roquímicos y funcionales que acontecen durante la reorganización por plasticidad facilitarán la recuperación-adquisición de funciones afectadas (plasticidad adaptativa) y podrán dificultar el desarrollo de otras (plasticidad maladaptativa). Esta variabilidad de respuesta tiene relación con la cronología de la lesión, el locus afectado, el estado de los sustratos que pueden asumir la función y el tipo de función alterada. Los mecanismos responsables de facilitar esta plasticidad son diferentes en cada momento (plasticidad rápida y tardía), dependiendo de la función alterada con expansión de representaciones somatotópicas en el córtex motor adyacente al daño, transferencia interhemisférica de lenguaje o plasticidad cruzada en función auditiva o visual. La patología neuropsicológica puede aparecer de forma asociada a la lesión o de forma secundaria a una plasticidad maladaptativa. Conclusión. Aproximarnos a los mecanismos intrínsecos de plasticidad neuronal y regulación sináptica nos llevará a comprender la recuperación de funciones dañadas o perdidas en el cerebro de los niños con necesidades especiales, y a intervenir favoreciendo la misma desde el plano clínico y farmacológico. [REV NEUROL 2004; 38 (Supl 1): S58-68]

Palabras clave. Atención temprana. Patología neuropsicológica. Plasticidad cerebral. Plasticidad cruzada. Plasticidad maladaptativa. Plasticidad rápida. Plasticidad tardía. Recuperación funcional.

e funcionais que ocorrem durante a reorganização por plasticidade facilitarão a recuperação/aquisição de funções envolvidas (plasticidade adaptativa) e poderão dificultar o desenvolvimento de outras (plasticidade maladaptativa). Esta variabilidade de resposta está relacionada com a cronologia da lesão, o locus afectado, o estado dos sustratos que podem assumir a função e o tipo de função alterada. Os mecanismos responsáveis por facilitar esta plasticidade são diferentes em cada momento (plasticidade rápida e tardia), dependendo da função alterada com expansão de representações somatotópicas no córtex motor adjacente à lesão, transferência inter-hemisférica da linguagem ou plasticidade cruzada em função auditiva ou visual. A patologia neuropsicológica pode aparecer de forma associada à lesão ou de forma secundária a uma plasticidade maladaptativa. Conclusão. Aproximar-nos aos mecanismos intrínsecos da plasticidade neuronal e regulação sináptica levar-nos-á a compreender a recuperação de funções danificadas ou perdidas no cérebro das crianças com necessidades especiais, e a intervir favorecendo a mesma nos planos clínico e farmacológico. [REV NEUROL 2004; 38 (Supl 1): S58-68]

Palavras chave. Atenção precoce. Patologia neuropsicológica. Plasticidade cerebral. Plasticidade cruzada. Plasticidade maladaptativa. Plasticidade rápida. Plasticidade tardia. Recuperação funcional.