Síndrome de Down:
Neurobiología, Neuropsicología, Salud mental

Bases para la intervención en el aprendizaje, la conducta y el bienestar mental

Jesús Flórez
Beatriz Garvía
Roser Fernández-Olaria

FUNDACION IBEROAMERICANA DOWN21

CEPE

editorialcepe.es

ÍNDICE

Agradecimientos 5

Sobre los autores 17

Prólogo 21

Capítulo 1. El cerebro humano: visión panorámica de su desarrollo y estructura 25

I. CONCEPTOS BÁSICOS DE LA ACTIVIDAD CEREBRAL 27
1. Introducción 27
2. La estructura básica del cerebro 28
3. La vida de la neurona 31
4. La transmisión nerviosa 32
5. La epigenética 34

II. EL DESARROLLO DEL CEREBRO 34
1. Crecimiento y desarrollo del cerebro 35
2. El desarrollo sináptico 37
3. Maduración cerebral, estimulación y experiencia 38
3.1. La mielinización 40
4. La neurogénesis a lo largo de la vida 40
5. Evolución de la corteza cerebral: la neocorteza 41
6. Áreas asociativas de la corteza cerebral 42
6.1. Área de asociación parieto-temporo-occipital 43
6.2. La corteza prefrontal 44
Bibliografía 45

Capítulo 2. Genes y fenotipo en las personas con síndrome de Down 47

I. LA ACTIVIDAD DE LOS GENES 49
1. Más allá de la hipótesis de la dosis génica 49
2. La transcripción del ADN y sus productos. Los factores de transcripción 52
3. A nivel de cromosoma 54
4. Volvamos ahora al síndrome de Down 56
5. Factores epigenéticos 57

II. GENES DEL CROMOSOMA 21 Y DISCAPACIDAD INTELECTUAL 59

editorialcepe.es

1. Genes dosis-sensibles 59
2. Mecanismos epigenéticos y cromosoma 21 64
3. Control motor e hipotonía 66
4. Resumen 67
Bibliografía 67

Capítulo 3. Causas cerebrales de la disfunción cognitiva en el síndrome de Down 71

INTRODUCCIÓN 73

I. PROBLEMAS DURANTE EL DESARROLLO 75
1. Principales anomalías de carácter cognitivo en el síndrome de Down 75
2. Correlaciones neuroanatómicas en el trastorno cognitivo en el síndrome de Down 76
2.1. Cerebro y regiones cerebrales 76
2.3. Estructuras subneuronales 82
3. Problemas sinápticos y trastorno cognitivo en el síndrome de Down 83
4. Alteraciones neuroquímicas 85
Conclusión 86

II. COROLARIO: ¿EXISTE UN FENOTIPO CONDUCTUAL EN EL SÍNDROME DE DOWN? 87
1. La especificidad del fenotipo 87
2. Funciones del lóbulo temporal medial 88
3. Funciones prefrontales 89
4. Funciones cerebelosas 90
5. Funciones lingüísticas 91
Bibliografía 92

Capítulo 4. Organización de redes neuronales en el cerebro del síndrome de Down 101
1. Morfología cerebral en el síndrome de Down 103
2. Conectividad funcional en el síndrome de Down 104
3. Las redes en situación de actividad 108
3.1. Lenguaje y habla 108
3.2. Procesamiento cognitivo 110
3.3. Procesamiento durante el reconocimiento de la música 112
4. Conclusiones 113
Bibliografía 114

Capítulo 5. Bases biológicas de la atención temprana en el síndrome de Down 115

editorialcepe.es

1. Introducción 117
2. La plasticidad del sistema nervioso central 118
2.1. Concepto, formas y expresión 118
2.2. La transmisión de naturaleza glutamatérgica 119
2.3. Maduración cerebral, estimulación y experiencia 120
3. Datos experimentales: el enriquecimiento ambiental 121
4. La atención temprana en el síndrome de Down 123
4.1. ¿De qué realidad partimos? 123
4.2. El cerebro en el feto y recién nacido con síndrome de Down 125
4.3. ¿Qué nos dicen los modelos animales de síndrome de Down? 126
4.4. Recomendaciones 127
Resumen y conclusiones 128
Bibliografía 129

Capítulo 6. Modelos animales del síndrome de Down y sus aplicaciones 131
1. Introducción 133
2. Modelos de ratón para el síndrome de Down 133
3. Déficits cognitivos y conductuales en los modelos de ratón del síndrome de Down 135
4. Alteraciones neuromorfológicas en el síndrome de Down y en modelos murinos 138
4.1. Reducción del volumen cerebral e hipocelularidad 138
4.2. Neurogénesis 139
4.2.1. Neurogénesis en situaciones trisómicas 139
4.2.2. Genes trisómicos y trastornos de la neurogénesis 141
4.2.3. Terapias que tienen a la neurogénesis como objetivo 142
4.3. Apoptosis 143
4.4. Hipotrofia dendrítica 144
4.4.1 Terapias que tienen como objetivo las dendritas y las espinas dendríticas 144
4.5. Patología sináptica 145
5. Alteraciones electrofisiológicas en el síndrome de Down y en sus modelos animales 145
5.1. Terapias que tienen como objetivo la hiperinhibición 146
6. Alteraciones de neurotransmisión y receptores 147
6.1. GABA 147
6.2. Transmisores excitadores 148
6.3. Serotonina 149
6.4. Acetilcolina 149
6.5. Noradrenalina 150
6.6. Neurotrofinas 150
7. Terapias que tienen como diana a la neurodegeneración 152
7.1. Neuroinflamación 152
7.2. Neuropéptidos 152
7.3. Antioxidantes 152

editorialcepe.es

7.4. Estrógenos ... 153
7.5. Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer ... 154
8. Terapias aplicadas a la especie humana ... 154
9. Resumen final ... 157
Bibliografía ... 161

Capítulo 7. Discapacidad intelectual: ¿Qué es? ¿Qué define? ¿Qué se pretende? ... 175
1. El planteamiento de partida ... 177
2. Definición y premisas ... 178
3. Dimensiones sobre las que se identifica la discapacidad intelectual ... 179
3.1. La capacidad intelectual ... 179
3.2. La conducta adaptativa ... 180
3.3. Salud física, salud mental, etiología ... 181
3.4. Participación, interacción, roles sociales ... 181
3.5. El contexto: los ambientes y la cultura ... 181
4. Los apoyos ... 182
5. Conclusión ... 183
Bibliografía ... 183

Capítulo 8. La atención ... 185

I. LAS BASES DE LA ATENCIÓN ... 187
1. Concepto ... 187
2. Características de la atención ... 188
3. Tipos de atención ... 189
4. Modelos teóricos de la atención ... 190
5. Bases neurales de la atención ... 192
6. Desarrollo de la atención ... 194

II. LA ATENCIÓN EN LAS PERSONAS CON SÍNDROME DE DOWN ... 195
1. Características de la atención ... 195
2. Trastorno de déficit de atención e hiperactividad en el síndrome de Down ... 198
3. Estrategias de intervención de los procesos atencionales ... 200
RECUADRO 1 ... 201
La educación de la Atención ... 201
RECUADRO 2 ... 205
Bibliografía ... 209

Capítulo 9. La motivación ... 213

I. LAS BASES DE LA MOTIVACIÓN ... 215

editorialcepe.es

1. Definición 215
2. Características de la motivación 216
3. Dimensiones de la motivación 217
3.1. Los objetivos 217
3.2. Energía, activación, vigilancia atenta, "arousal" 217
3.3. Un lugar para las emociones 219
3.4. Premios, incentivos y motivación intrínseca 219
3.5. Las ventajas de la motivación intrínseca 220
4. Sistemas cerebrales 220
5. Una etapa especial en el desarrollo de la motivación 221

II. LA MOTIVACIÓN EN EL SÍNDROME DE DOWN 222
1. La motivación del niño con síndrome de Down en las primeras etapas 223
2. Conclusión y sugerencias 226
3. Evolución posterior de la motivación en el síndrome de Down 227
3.1. ¿Qué nivel de motivación alcanzará? 227
3.2. ¿En qué grado las expectativas que nos hacemos ante una persona con síndrome de Down influyen sobre su grado de motivación? 228
3.3. ¿En qué grado sus limitaciones –para aprender, para adaptarse, para mantener relaciones– influyen sobre el desarrollo y dirección de su motivación? 229
3.4. Las nuevas generaciones ¿tienen mayores oportunidades para mejorar su grado de motivación? 229
Bibliografía 230

Capítulo 10. El mundo de las emociones 231
1. El entramado cerebral del mundo emocional 233
2. Las interacciones entre lo emocional y lo cognitivo 235
3. La emotividad en el síndrome de Down 236
4. Consecuencias 238
5. La cognición social en el síndrome de Down 239
Bibliografía 242

Capítulo 11. La memoria 245

I. LAS BASES DE LA MEMORIA 247
1. Aspectos conceptuales 247
2. Formas de memoria 247
2.1. Memoria a corto plazo. Memoria operativa (working memory) 248
2.2. Memoria a largo plazo 250
3. Neuroanatomía de la memoria 251
RECUADRO 1 252
Establecimiento y desarrollo de cógnitos 252
3.1. La organización de la memoria y el conocimiento 252

editorialcepe.es

3.2. La función del lóbulo temporal medial 255

II. LA MEMORIA EN EL SÍNDROME DE DOWN 256
1. Sistemas de memoria en el síndrome de Down 256
1.1. Principales formas de memoria 257
1.2. Memoria visuo-espacial en el síndrome de Down 259
1.3. La memoria en el adulto con síndrome de Down 260
2. Estrategias de intervención de la memoria en el síndrome de Down 261
2.1. Intervención de la memoria operativa 262
RECUADRO II 265
Programa para ejercitar el desarrollo de la memoria 265
2.2. Un ejemplo de intervención 269
Bibliografía 269

Capítulo 12. Lenguaje y comunicación 273

I. LAS BASES DEL LENGUAJE 275
1. Introducción 275
2. Aproximación neuropsicológica al desarrollo de la comunicación y el lenguaje. Bases neurales 276
2.1. Neurobiología del lenguaje 277
2.1.1. El procesamiento del lenguaje 277
2.2. Conclusiones 284

II. COMUNICACIÓN Y LENGUAJE EN EL SÍNDROME DE DOWN 285
1. Características generales 285
1.1. Desarrollo del lenguaje 285
1.2. Asimetría cerebral para el lenguaje en el síndrome de Down 287
2. Estructuras neurales del lenguaje en el síndrome de Down 288
3. Programas de intervención dirigidos al desarrollo de la comunicación y el lenguaje 290
3.1. Contexto logopédico 291
3.2. Contexto familiar 293
3.3. Contexto escolar 296
Bibliografía 297

Capítulo 13. Funciones ejecutivas 305

I. BASES DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA 307
1. Concepto 307
2. Neuroanatomía de la función ejecutiva 309
3. Desarrollo de las funciones ejecutivas 310
4. Causas y expresión de las dificultades en la función ejecutiva 311

II. LA FUNCIÓN EJECUTIVA EN EL SÍNDROME DE DOWN 314

editorialcepe.es

1. Perfil de la función ejecutiva 314
2. Cómo ayudar al desarrollo de la función ejecutiva 317
2.1. Objetivos a corto plazo 320
2.2. Objetivos a largo plazo 321
Bibliografía 323

Capítulo 14. Edad adulta en las personas con síndrome de Down. Sistemas funcionales 327

I. INTRODUCCIÓN 329
1. La nueva realidad 329
RECUADRO I 330
Algunas publicaciones sobre transición y vida adulta en las personas con síndrome de Down 330
2. La situación de cada individuo 332
3. Conclusión 334

II. SISTEMAS FUNCIONALES EN EL ADULTO 335
1. Etapas evolutivas en la adultez 335
1.1. Adultez temprana 335
1.2.Adultez intermedia 337
1.3. Adultez tardía 339
1.4. Crisis evolutivas 339
2. Características funcionales 342
2.1. Autoestima e identidad 342
2.2. El lenguaje 344
2.3. La afectividad 345
2.3.1. Relaciones con los compañeros 345
2.3.2. La sexualidad 346
2.4. La memoria 348
2.4.1. Evolución de la memoria a lo largo de la vida adulta 348
RECUADRO II 349
Ventajas e inconvenientes de la buena memoria visual 349
2.4.2. Ventajas y desventajas de la memoria visual 354
2.4.3. Otros problemas 354
Bibliografía 356

Capítulo 15. El envejecimiento en las personas con síndrome de Down 359

I. EL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO EN LAS PERSONAS CON SÍNDROME DE DOWN 361
1. Introducción 361
2. Cambios neuropsicológicos propios del proceso de envejecimiento en la población general 363
2.1. Funcionamiento cognitivo 364

editorialcepe.es

2.2. Cambios conductuales y emocionales ... 365
3. Cambios neuropsicológicos del proceso de envejecimiento en las personas con síndrome de Down ... 365

II. DETERIORO COGNITIVO Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN LAS PERSONAS CON SÍNDROME DE DOWN ... 368
1. Características generales ... 368
2. Mecanismos patogenéticos ... 373
2.1. Envejecimiento precoz ... 373
2.2. La patología Alzheimer en el síndrome de Down ... 374
3. Prevención, detección y diagnóstico del deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down ... 378
3.1. Análisis y prevención del deterioro cognitivo en el síndrome de Down ... 379
3.2. Herramientas de evaluación y diagnóstico del deterioro cognitivo en el síndrome de Down ... 381
4. Intervenciones específicas para favorecer un envejecimiento activo y saludable en las personas con síndrome de Down ... 384
4.1. Programas de atención ... 384
4.2. Utilización de fármacos anti-Alzheimer en el síndrome de Down ... 387
4.2.1. Anticolinesterásicos ... 387
4.2.2. Memantina ... 390
5. Conclusiones ... 391
Bibliografía ... 391

Capítulo 16. Salud mental ... 399

I. INTRODUCCIÓN ... 401

II. EL NACIMIENTO DEL NIÑO CON SÍNDROME DE DOWN ... 402
1. La comunicación del diagnóstico ... 402
2. El desarrollo del vínculo afectivo ... 405
3. Acompañamiento a los padres ... 405

III. BIENESTAR MENTAL Y CONSTRUCCIÓN DE LA IDENTIDAD ... 406
1. En el niño ... 407
1.1. ¿Cómo trabajar la identidad? ... 408
2. En el adolescente ... 409
3. En el adulto ... 411

IV. SALUD MENTAL ... 412
1. Conceptos ... 412
2. Factores protectores de la salud mental ... 412
3. Cuidados y atención preventiva ... 414
3.1. En la infancia ... 414
3.2. En la adolescencia ... 414
3.3. En la edad adulta ... 415

editorialcepe.es

V. DISCAPACIDAD INTELECTUAL 415
Bibliografía 417

Capítulo 17. Principales trastornos mentales en el síndrome de Down. Parte I 419

I. INTRODUCCIÓN 421
1. El concepto de patología dual 421
2. Lo "normal" y lo "patológico". Enfermedad mental 422
3. Diagnóstico dual en el síndrome de Down 422
4. Manuales diagnósticos e instrumentos de exploración 426
DM-ID Manual de Diagnóstico - Discapacidad Intelectual 426
Evaluación de la demencia tipo Alzheimer en el síndrome de Down 427

II. PRINCIPALES TRASTORNOS MENTALES ASOCIADOS AL SÍNDROME DE DOWN 429

III. TRASTORNOS AFECTIVOS 429
1. Depresión 430
1.1. Presentación y causas 430
El duelo 431
1.2. Pronóstico 435
1.3. Tratamiento 436
2. Manía y trastorno bipolar 438
2.1. Tratamiento 438
3. Regresiones: Pérdida precoz de adquisiciones conseguidas 438
3.1. Presentación y causas 438
3.2. Pronóstico y tratamiento 439

IV. TRASTORNOS PSICÓTICOS 440
1. Autismo 440
1.1. Diagnóstico 440
1.2. Problemática médica 442
1.3.Tratamiento 442
2. Psicosis y esquizofrenia 443
2.1. Presentación 443
2.2. Tratamiento 444
Bibliografía 445

Capítulo 18. Principales trastornos mentales en el síndrome de Down. Parte II 449

I. TRASTORNOS DE ANSIEDAD 451
1. Trastorno de ansiedad generalizada 451

editorialcepe.es

1.1. Síntomas 452
2. Fobias 453
2.1. Agorafobia 453
2.2. Fobias específicas 453
2.3. Fobia social 453
3. Crisis de angustia o pánico 454
4. Estrés postraumático 454
5. Trastorno obsesivo compulsivo 455
5.1. Diagnóstico 455
5.2. Tratamiento 456
6. La lentitud obsesiva 457

II. TRASTORNOS DEL COMPORTAMIENTO 459
1. Trastornos del sueño 459
2. Trastornos de conducta: conductas disruptivas o maladaptativas 460
2.1. Niñez y adolescencia 460
2.2. Edad adulta 463
2.3. Tratamiento general de los trastornos de conducta 463
2.4. Tratamiento conductual 464
3. Trastorno por déficit de atención 467
3.1. Diagnóstico y causas 467
3.2. Tratamiento del TADH 469
4. Mutismo selectivo 469
5. Estereotipias motrices 471

III. TRATAMIENTO PSICOTERAPÉUTICO Y FARMACOLÓGICO 471
1. El valor de la psicoterapia 471
2. Tratamientos combinados 473
Bibliografía 474

Capítulo 19. Epílogo 477
Bibliografía 481

Índice de materias 485
Índice de materias 485

Ilustraciones 497

editorialcepe.es

Sobre los autores

editorialcepe.es

Jesús Flórez (Madrid, 1936) es Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Navarra y Doctor en Farmacología por la Universidad de Dartmouth (USA). Catedrático de Farmacología (retirado) en la Universidad de Cantabria. Su investigación científica ha estado siempre centrada en la neurofarmacología. En 1995 creó el Laboratorio de Neurobiología del Desarrollo, en el que se estudian modelos animales de discapacidad intelectual y se analizan diversos métodos terapéuticos, incluidos los farmacológicos. Desde 1982 es Asesor científico de la Fundación Síndrome de Down de Cantabria, y desde 2005 es Presidente de la Fundación Iberoamericana Down21. Dirige el portal de Internet *Canal Down21*, y las revistas *Revista Síndrome de Down*, *Revista Virtual Canal Down21* y *Síndrome de Down: Vida adulta*.

Autor de varios libros sobre *Farmacología Humana* y *Neurofarmacología*, ha dedicado también especial atención a la Discapacidad Intelectual, siendo autor o director de: *Evocaciones sobre la discapacidad* (3 vol.), *Síndrome de Down: Avances en acción familiar*, *Síndrome de Down y Educación*, *Síndrome de Down: Biología, Conducta, Educación*. Es autor de centenares de artículos de investigación y de divulgación en revistas nacionales e internacionales y ha participado como docente en numerosos cursos, jornadas, y congresos nacionales e internacionales.

En 2008 recibió la Medalla de Oro de la Cruz Roja Española, en 2014 recibió el Premio de Reconocimiento a la Trayectoria Profesional (Consejo General de Colegios Médicos de España), y en 2015 fue nombrado Miembro honorario de la Trisomy 21 Research Society (Paris), y recibió el 2015 Exceptional Meritorious Service Award (National Down Syndrome Congress, USA) y el Premio a la Mejor Trayectoria Científica en Farmacología (Sociedad Española de Farmacología).

Beatriz Garvía Peñuelas (Madrid, 1955) es licenciada en Psicología por la Universidad Complutense de Madrid y especialista en Psicología Clínica por el Ministerio de Educación y Ciencia. Tiene el Título de Especialista en Psicoterapia otorgado por la Federación Europea de Asociaciones de Psicólogos.

Su formación de postgrado y sus intereses profesionales han estado y están dirigidos a la detección, diagnóstico y tratamiento de los problemas de salud mental de la población en general y de las personas con Discapacidad Intelectual, con las que comenzó a trabajar en 1978. Durante la década de los 80 trabajó con diferentes colectivos: anorexia mental, niños ingresados en centros de acogida (patología de la carencia) y adolescentes conflictivos de centros de Reforma.

El año 1989 se incorporó a la *Fundación Catalana Síndrome de Down* como psicóloga clínica del Centro Médico Down, en donde atiende a personas con el síndrome de Down y a sus familias. En 1990 añadió a estas funciones la de Supervisora institucional. Actualmente, coordina el Servicio de Atención Terapéutica de la citada institución.

editorialpaidós

Participa como docente en cursos, jornadas, masters y congresos nacionales e internacionales. Es autora del libro "*Síndrome de Down, relaciones afectivas y sexualidad*" y co-autora de otros libros sobre el citado síndrome. Ha publicado diversos artículos en revistas *médicas* nacionales e internacionales. Asimismo, ha realizado y colaborado en investigaciones sobre la salud mental en el síndrome de Down, los fenotipos conductuales en la discapacidad intelectual, y la calidad asistencial y la calidad de vida de adultos con discapacidad intelectual y física.

Es componente del grupo de trabajo "Psicología y Discapacidad" del área Psicología de la Intervención Social del Colegio de Psicólogos de Cataluña.

Roser Fernández-Olaria (Barcelona, 1967) es Doctora en *Psicología* por la Universidad de Barcelona y Especialista en *Neuropsicología Clínica* y en *Alteraciones del Lenguaje y la Audición.*

Empezó su trayectoria profesional colaborando con la Fundación Aura de Barcelona en el año 1994, antes Proyecto Aura, en las áreas de la cognición y el lenguaje. Fue profesora asociada de la Unidad de Psicología en la Facultad de Ciencias de la Educación de la Universidad Autónoma de Barcelona, desde el año 1997 hasta el 2007. Actualmente, y desde el año 1998, es miembro del equipo de coordinación y profesora del Máster en Apoyos para la Inclusión Educativa y Social, organizado por la Facultad de Ciencias de la Educación de la Universidad Autónoma de Barcelona, anteriormente denominado Postgrado de Especialización en Educación Especial: Pedagogía Terapéutica.

Desde el año 2004, trabaja como miembro del equipo Aura, acompañando a jóvenes con síndrome de Down y otras discapacidades intelectuales a preparase para la inserción laboral en la empresa ordinaria. En la actualidad es responsable del Departamento de Neuropsicología y del Programa de Comunicación Eficaz y también participa en el programa de Preparación Laboral y de Formación. Completa su tarea profesional en el gabinete psicológico Punt Psicología como neuropsicóloga y logopeda, donde se ocupa de la atención neuropsicológica de niños, jóvenes y adultos en el diagnóstico, seguimiento e intervención específica.

Desde la Fundación Aura, coordina junto con el departamento de Neuropsicología y Salud de la Facultad de Psicología y el Deporte de la Universidad Ramon Llull Blanquerna, el proyecto de investigación sobre "Neuropsicología y envejecimiento en las personas con síndrome de Down", en el que participan varias instituciones de España y Latinoamérica. Es codirectora de las tesis doctorales "El proceso de envejecimiento en las personas con síndrome de Down" y "Estimulación cognitiva en las personas con síndrome de Down", que se están realizando en la Universidad Ramon Llull Blanquerna de Barcelona. Es autora de varios artículos de investigación neuropsicológica sobre el lenguaje y sobre el envejecimiento de las personas con síndrome de Down.

editorialpaidos.es

Prólogo

editorialcepe.es

editorialeupe.es

Los seres humanos estamos dotados de complejos recursos para que cada uno pueda mostrar y expresar su propia individualidad. Sobre las bases sólidas de una constitución común que fundamenta el edificio de nuestra estructura biológica, cerebro incluido, cada individuo va tejiendo y destejiendo, desde que es engendrado, el entramado de su propia organización, en permanente diálogo entre su material genético y las fuerzas del ambiente que lo modulan y regulan. Es así como se hace, nace, se desarrolla y vive cada ser humano, único e irrepetible, miembro de una comunidad a la que adorna su mejor atributo: su irrenunciable dignidad.

Pero la biología humana es intrínsecamente frágil. Y en su fragilidad aparecen circunstancias que modifican algunos de sus atributos. La presencia de un cromosoma 21 extra, con sus más de 500 genes y demás material genético contenido en ese cromosoma, introduce ciertamente una modificación con consecuencias reales — aunque variables entre los distintos individuos— sobre la constitución del organismo humano expresada en sus múltiples órganos y sistemas. De este modo aparece el síndrome de Down, inmerso plenamente en la diversidad de la condición humana. ¿Qué es lo que se modifica? ¿Cómo lo hace? ¿Qué consecuencias acarrea?

El presente libro trata de dar respuesta a estas preguntas, centrándose exclusivamente en las funciones que atañen a los atributos superiores de la vida humana: el conocimiento, la afectividad, el aprendizaje, la comunicación, la conducta, la mente. Aceptada la innata diversidad de los seres humanos, ¿hay rasgos o perfiles que puedan ser comunes a las personas con síndrome de Down? Las páginas que siguen intentan responder a estas cuestiones, basándose en el conocimiento cada vez más profundo de la neurociencia y de la psicología. Asumimos un riesgo evidente: la generalización. Nada más lejos de nuestra intención. Porque nada hay tan impredecible en nuestra biología como el resultado de la actividad del material genético en su interacción con las fuerzas del ambiente. Si marcamos y señalamos perfiles y tendencias lo hacemos basados en evidencias propias y ajenas, bien contrastadas por la literatura científica.

La primera parte de esta obra se centra en la realidad estructural que constituye el cerebro, del que dimanan las funciones que canalizan la actividad de las personas. Elemento crítico, por tanto, es el análisis de las consecuencias que la trisomía del cromosoma 21 implanta en dicho órgano, análisis complicado por la multiplicidad de sistemas y redes que lo constituyen, y por el número extraordinario de trabajos de investigación que se están realizando en todo el mundo, tanto en el cerebro humano como en el de los modelos animales de síndrome de Down. En la segunda parte se abordan los temas fundamentales de las funciones cerebrales estudiados por la moderna neuropsicología. El avance en la

investigación en este campo ha sido extraordinario, y a nadie se le oculta la fundamental importancia que adquiere el saber contrastar de forma crítica la realidad conductual que apreciamos en las personas con síndrome de Down a lo largo de su vida con los datos que la neurociencia nos aporta. Por último, nos interesa conocer la versión más íntima e importante de la persona con síndrome de Down: su identidad, su bienestar, su salud mental, su esencia, su conciencia y, en definitiva, su existencia en el mundo. Si la biología que sustenta una vida humana es frágil, una biología sometida al avatar de un desequilibrio génico puede dar lugar a una vida particularmente vulnerable. Y más todavía si esa vida ha de afrontar un ambiente social poco acogedor, demasiadas veces ignorante, como desafortunadamente es el de nuestra actual civilización. A ello se dedican nuestros últimos capítulos: a ofrecer una visión lo más objetiva posible del bienestar y la salud mental, con sus actuales logros y sus futuros retos.

Pero nada de lo expuesto es una foto fija. El mundo que rodea a la persona con síndrome de Down está llena de estímulos, situaciones y condiciones —positivas y negativas, todo hay que decirlo— que penetran en lo más profundo de su realidad y de su esencia, y son capaces de movilizar sus recursos para conseguir profundas transformaciones que se van apreciando a lo largo de su vida. Al afirmarlo, no tratamos de fomentar necios triunfalismos que tanto perjuicio están ocasionando con sus ignorantes simplicidades. Quienes firmamos esta obra mantenemos diariamente un estrecho contacto con la realidad del síndrome de Down desde nuestras respectivas responsabilidades y vivencias, lo que nos permite contemplar con realismo sus debilidades y sus fortalezas. Por eso creemos firmemente en la capacidad de las personas con síndrome de Down para superar barreras que hasta hace bien pocos años parecían insalvables.

Esta superación de barreras, sin embargo, no es gratuita. Exige conocimiento, esfuerzo, constancia; por parte del protagonista y de quienes le asisten a lo largo de su vida. Y resiliencia frente a situaciones difíciles o poco acogedoras. Por eso, a la exposición explícita de los problemas que observamos acompañan en esta obra las soluciones que la experiencia cotidiana ha mostrado tener eficacia. Somos conscientes de que el conocer puede resultar arriesgado, incómodo, porque desvela a veces realidades poco agradables. Pero el conocimiento, junto con el amor, son los cimientos firmes sobre los que se fundamenta el buen servicio que debemos prestar a cualquier persona con síndrome de Down, en la seguridad de que de ella misma recibiremos el ciento por uno.

Los autores

Santander, Barcelona, Junio 2015

editorialgepe.es

Capítulo 1

El cerebro humano: visión panorámica de su desarrollo y estructura

editorialcepe.es

El cerebro humano: visión panorámica de su desarrollo y estructura

editorialcepe.es

I. CONCEPTOS BÁSICOS DE LA ACTIVIDAD CEREBRAL

1. Introducción

La realidad de todo ser humano está conformada por la fuerza intrínseca de su mente y de su cuerpo, en un todo único, personal e intransferible. La constitución de su cerebro, como sede generadora y reguladora de la mente, y la estructura y funcionalidad de su cuerpo que permiten ver realizados los programas organizados y regidos por la mente, son los dos ejes constitutivos de todo individuo. Uno y otro están intensamente condicionados y permanentemente influidos por la acción directriz de sus genes, si bien éstos se encuentran afectados, positiva o negativamente y en mayor o menor grado, por los factores epigenéticos y por la realidad y circunstancias del ambiente en que han de operar.

Es un hecho repetidamente declarado y aceptado que cada ser humano es distinto del otro. Pero todos poseemos un acervo común que cualifica a nuestra especie. La acción de nuestros genes ubicados en nuestros 46 cromosomas se desarrolla, como elemento constituyente, de manera básicamente similar para originar toda la arquitectura y el rico entramado de cada uno de nuestros órganos, cerebro incluido. Pero la expresión última con la que cada órgano opera y funciona en un determinado individuo dependerá ya del juego entablado por cada conjunto de genes responsables del desarrollo de su órgano, y por los factores epigenéticos que modularán la actividad genética en cada tejido. Ahí nace la variabilidad individual que será tanto mayor cuantos más genes sean responsables de la formación, desarrollo y función de un órgano determinado. Pues bien, el cerebro es, sin duda, el órgano en cuya formación y función operan más genes, tanto en la fase del desarrollo prenatal como postnatal. Así será como se establezca lo que después definiremos como la matriz personal del individuo. De esta manera, podremos considerar lo que son modos y formas comunes de la especie humana, y modos y formas propios de cada individuo.

Las cosas no son distintas en las personas con síndrome de Down. La presencia de un cromosoma extra del par 21 que define a la trisomía 21 simplemente añade una copia más de los elementos constitutivos de ese cromosoma: sus genes y la cromatina. Con ello no cambia el sustrato esencial de la naturaleza humana. Pero añade un plus de inestabilidad que se manifiesta en el modo en que se desarrollan los órganos de la persona con dicha trisomía. De esta manera, se origina una cierta acción diferencial en relación con el resto de la población. Aunque, sin lugar a dudas, cada persona con síndrome de Down seguirá

poseyendo su propia individualidad, al mismo tiempo, la adición del tercer cromosoma 21 ejercerá una influencia especial sobre el desarrollo, cuya naturaleza y divergencia con respecto al patrón común de la población es motivo de intenso estudio e investigación.

Con otras palabras, pese a la variabilidad interindividual propia de todos los seres humanos, ¿hay patrones comunes marcados y originados por la presencia de un tercer cromosoma 21? Si los hay y sabemos definirlos, podremos disponer de un sustrato sólido sobre el cual construir la fantástica fábrica que genere nuestra acción e intervención sobre la salud física y sobre la actividad mental. Tal es el objeto fundamental de este libro, referido de forma precisa a la actividad cerebral de las personas con síndrome de Down. Definir, por tanto, el fenotipo de su actividad mental —si lo hay— será objetivo prioritario de nuestra exposición.

En los dos primeros capítulos sentamos las bases del desarrollo del cerebro y de las acciones de los genes, como pilares sólidos que servirán para comprender las modificaciones que observamos en los cerebros de las personas con síndrome de Down. Éstas, a su vez, nos ayudarán a explicar la problemática cognitiva y conductual que podemos apreciar en los distintos individuos.

2. La estructura básica del cerebro

Existen varios tipos de elementos celulares que se encuentran integrados para conformar el tejido de un cerebro normalmente funcionante. Aproximadamente el 50% del volumen está ocupado por las neuronas, sus prolongaciones y regiones sinápticas, el 45% por células gliales y el 5% por espacios extracelulares. El tejido nervioso es muy compacto: el espacio extracelular se reduce a intersticios intercelulares de unos 20 nm por donde discurren los líquidos tisulares.

a) La ***neurona*** es la célula de la comunicación (figura1-1). Pero existe un sin fin de subtipos neuronales, que se encuentran conectados, unos con otros, a través de circuitos complejos o redes funcionales que incluyen múltiples conexiones o estaciones entre neuronas que denominamos ***sinapsis***. La neurona es uno de los tipos celulares más altamente especializados, y es el elemento celular crítico del cerebro. Todos los procesos neurológicos dependen de las complejas interacciones célula a célula, entre neuronas y entre grupos de neuronas relacionadas entre sí. Se describen los diversos tipos de neuronas en función de su tamaño, su forma, sus características neuroquímicas y, en particular, la naturaleza química del neurotransmisor(es) que sintetizan y emiten, su localización y su capacidad de conexión.

El tamaño, forma y neuroquímica de una neurona son determinantes importantes del papel funcional de esa neurona en el cerebro. La variación estructural de las neuronas es constante y sistemática, y el análisis atento de los rasgos morfológicos de las neuronas ha dado lugar a varias caracterizaciones y al desarrollo del concepto del tipo celular (figura 1-2 y 1-3). El agrupamiento de las neuronas en tipos celulares descriptivos (p. ej., células en candelabro, células bipolares, etc.) permite analizar las poblaciones de las células y asociarlas a características celulares específicas que ejercen determinados papeles funcionales.

Las neuronas forman circuitos, y son estos circuitos los que constituyen la base estructural de la función cerebral. Los macrocircuitos involucran poblaciones de neuronas que proyectan sus terminaciones axónicas desde una región cerebral a otra que se encuentra distante; los microcircuitos reflejan las interacciones locales célula a célula, próximas, dentro de una misma región cerebral. El análisis detallado de estos macro y microcircuitos

editorialcepe.es

es un paso esencial para comprender la base neuronal de una determinada función cortical, tanto en el cerebro sano como enfermo. De este modo, estas características celulares nos permiten apreciar las especiales cualidades estructurales y bioquímicas de una neurona en relación con sus vecinas, y colocarla en el contexto de un específico subconjunto, circuito o función.

b) La ***neuroglia*** conforma una serie de tipos celulares que en conjunto prestan papeles de apoyo y de trofismo, críticos para el normal funcionamiento del sistema nervioso (figura 1-4). Ciertas ***células gliales*** —los oligodendrocitos que son células mielinizantes, por ejemplo— han contribuido claramente a la evolución y desarrollo del sistema nervioso, por cuanto han evolucionado para facilitar la conducción rápida del potencial de acción a lo largo de los axones de pequeño calibre. Las coordinadas funciones integradoras del cerebro de los animales superiores dependen, por tanto, del normal complemento de los axones mielinizados. Los ***astrocitos*** y las ***células microgliales*** desarrollan también funciones extraordinariamente importantes durante el desarrollo o tras una lesión del tejido, aunque no se comprenden bien todavía estos papeles. En situaciones patológicas de cualquier tipo (autoinmunidad, agresión tóxica, traumas) la microglia reacciona con el fin de detener y limitar el daño tisular, y contribuye de modo notable con sus mecanismos reparadores a restablecer la normalidad del sitio lesionado.

c) El tercer elemento a considerar en el cerebro es su ***aparato vascular***. La marca distintiva del sistema vascular es la llamada barrera hematoencefálica, es decir, la barrera compuesta por la estructura particular de los vasos sanguíneos que impide el paso de determinadas moléculas desde la sangre al tejido nervioso. Es el caso de grandes moléculas o de moléculas altamente ionizadas.

Las neuronas son células polarizadas que están especializadas para sintetizar su membrana y diversas proteínas, así como para conducir el impulso nervioso (figura 1-5). En general las neuronas constan de:

a) un cuerpo celular o soma, que contiene al núcleo y otros sistemas endocelulares (retículo endoplásmico y ribosomas, aparato de Golgi, etc.),

b) la arborización dendrítica localizada por lo general próxima al cuerpo celular, en donde están ubicadas las espinas a lo largo de la rama dendrítica, y

c) un prolongado axón o cilindroeje que se puede ramificar de forma considerable antes de terminar originando sus contactos o sinapsis con otras neuronas.

En la tabla 1 se especifican las características que definen y diferencian a las ramificaciones dendríticas y axónicas.

Tabla 1. Elementos distintivos morfológicos y funcionales de los axones y las dendritas

Axones	Dendritas
Con raras excepciones, cada neurona tiene un único axón	La mayoría de las neuronas tienen múltiples dendritas que nacen de sus cuerpos neuronales
Los axones son los primeros que aparecen durante la diferenciación celular	Las dendritas empiezan a diferenciarse sólo una vez que el axón ha sido formado

editorialcepe.es

Axones	Dendritas
Los segmentos iniciales del axón se distinguen por una membrana plasmática especializada rica en canales iónicos y con una organización citoesquelética peculiar	Las dendritas son continuación del soma, sin que se distinga fácilmente el punto de transición
Los axones son cilíndricos de forma: su sección transversal es circular o elíptica	Las dendritas tienen forma de huso y pequeños procesos o protuberancias llamadas espinas: su sección transversal es irregular
En los vertebrados, los axones largos se encuentran mielinizados, y el grosor de la vaina de mielina es proporcional al calibre del axón	Las dendritas no están mielinizadas
El calibre del axón es función del número de neurofilamentos y microtúbulos; los neurofilamentos predominan en los axones largos	El citoesqueleto dendrítico aparece menos organizado; los microtúbulos predominan incluso en las dendritas grandes
Los microtúbulos de los axones de los axones tienen una polaridad uniforme: el + se encuentra en la porción más distal	Los microtúbulos de las dendritas no están polarizados
Los microtúbulos axónicos son ricos en proteína tau que muestra un patrón específico de fosforilación	Los microtúbulos dendríticos pueden tener cierta cantidad de proteína tau, pero MAP2 no está presente en los compartimientos axónicos mientras que abunda en las dendritas
Los axones maduros no poseen ribosomas, salvo unos pocos en los segmentos iniciales	Las dendritas poseen tanto retículo endoplásmico rugoso como polisomas citoplasmáticos, así como abundante mRNAs específicos
Las ramas axónicas tienden a estar distales con respecto al cuerpo celular	Las dendritas comienzan a ramificarse extensamente cerca del soma y forman una arborización extensa a partir del propio soma
Las ramas axónicas forman ángulos obtusos y tiene diámetros similares a los del tronco original	Las ramas dendríticas forman ángulos agudos y son más pequeñas que el tronco original
La mayoría de los axones tienen estructuras especializadas presinápticas que están a lo largo del axón (“en passant”) o en las terminaciones de las ramas axónicas	Las dendritas son ricas en estructuras especializadas postsinápticas, sobre todo en los procesos espinosos que se proyectan desde el tallo dendrítico
Los potenciales de acción son generados generalmente en el cono axónico y son conducidos en dirección hacia fuera del soma celular. La conducción puede ser saltatoria merced a los nódulos de Ranvier, formaciones sin mielina a lo largo del axón y ricas en canales iónicos	Algunas dendritas pueden generar potenciales de acción, pero más corrientemente modulan el estado eléctrico del soma neuronal.
Tradicionalmente, los axones están especializados para la conducción y transmisión sináptica, es decir, es un órgano especializado en la salida y proyección de la actividad nerviosa	La arquitectura dendrítica está adaptada para integrar las respuestas sinápticas a las múltiples influencias que recibe, es decir, es un órgano especializado para la recepción y entrada de la actividad nerviosa

editorialepes

Las ***espinas dendríticas*** forman parte sustancial del aparato receptor de muchas neuronas (figura 1-6). Fueron descubiertas por Ramón y Cajal y contienen dos partes: el tallo y el bulbo. Su estructura está fundamentada por filamentos de actina que pueden ser sometidos a procesos de incremento o acortamiento en función de los estímulos recibidos. La polimerización de la actina regula el tamaño de las espinas. Se producen también procesos de formación y eliminación de espinas dendríticas. Los mecanismos de memoria y aprendizaje inducen cambios en la morfología, tamaño y densidad de las espinas dendríticas. Su presencia y actividad serán elementos críticos en el desarrollo de la capacidad intelectual.

3. La vida de la neurona

Los mecanismos de ***construcción*** (biogénesis) de la membrana que separa y limita a la célula neuronal del ambiente que la rodea y la ***síntesis*** de proteínas que tienen lugar en las neuronas y células gliales son llevadas a cabo por los mismos mecanismos que han sido descritos con gran detalle para otros tipos de células. Las proteínas integrales de la membrana neuronal son sintetizadas en el retículo endoplásmico rugoso (RER) (figura 1-5) y las proteínas periféricas de la membrana son producto de los ribosomas libres citoplasmáticos. Las proteínas transmembrana, así llamadas porque ocupan todo el grosor de la membrana, y los polipéptidos de secreción son sintetizados en el RER y transportados al aparato de Golgi en donde las membranas y las proteínas son clasificadas y dispuestas para su transporte a la localización precisa que ha de tener en la célula. Dada la enorme extensión de muchas de estas células en el espacio, han tenido que desarrollar mecanismos especializados para que las diversas moléculas puedan ser transportadas a sus dianas y sitios específicos. Por último, el proceso básico de *secreción*, que en las neuronas incluye la emisión especializada de su neurotransmisor en la terminación presináptica, exige un mecanismo que contenga las propiedades de una célula excitable.

El andamiaje intracelular que da forma y estabilidad a la neurona y a la célula glial es el ***citoesqueleto***. Está formado por un conjunto complejísimo de filamentos y de túbulos con sus proteínas asociadas. Estas organelas se responsabilizan del movimiento intracelular de los distintos materiales sintetizados en la célula que son transportados al sitio donde deben actuar. Particular importancia adquieren durante el desarrollo, ya que intervienen tanto en el proceso de migración mediante el cual la neurona transita desde el lugar en que se forma hasta su sitio o diana donde quedará ubicada, como en el de la ampliación y agrandamiento de la membrana dentro del tejido nervioso conforme la célula crece y expande su árbol dendrítico y sus ramificaciones axónicas. Existen además otras proteínas que se encargan especialmente de hacer que se muevan las diversas moléculas, partículas y organelas a través de los compartimientos intracelulares.

Hay un rasgo típico de las neuronas que ha sido muy bien estudiado: el ***transporte axónico*** (figura 1-7), es decir, el transporte de moléculas y organelas desde el lugar en donde se sintetizan dentro del soma neuronal a lo largo de los axones (y también de las dendritas, aunque lo llamemos transporte axónico) en donde tienen que fijarse y actuar; axones y dendritas que en ocasiones tienen un largo recorrido y que, por tanto, están envueltos por una membrana que ocupa mucha superficie, y que tiene que ser adecuadamente dotada y renovada con nuevas moléculas. Este transporte puede ir en dirección desde el soma hacia el final del axón, ***transporte anterógrado***, o en la dirección contraria desde el axón hacia el soma, ***transporte retrógrado***. Una vez sintetizadas y clasificadas, la mayoría de las organelas intracelulares, como son las vesículas destinadas a determinados sitios del axón o de las dendritas, las mitocondrias, las macromoléculas, los canales iónicos, los receptores de neurotransmisores y los componentes del citoesqueleto, son distribuidas

editorialcabes

y dirigidas con precisión a los sitios en donde deben ejercer su función. La neurona dispone de complejos mecanismos moleculares para que este trasiego de moléculas y organelas se realice con precisión y eficacia.

4. La transmisión nerviosa

La función esencial de una neurona, su especialización, es la ***comunicación***. Cuando hablamos de comunicación entre una neurona y otra queremos decir que los impulsos nerviosos son transmitidos de forma rapidísima a través de las conexiones establecidas entre ellas: las ***sinapsis*** (figura 1-8). Un impulso nervioso es un fenómeno que podemos asimilar al impulso eléctrico, que circula a través de un cable. La neurona no es una estructura inerte o neutra. Existe una diferencia de concentración de iones (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^-) entre ambos lados de la membrana, merced a la cual se crea una diferencia de potencial eléctrico entre ambos lados cuando está en reposo: *potencial de reposo*. Cuando la célula es activada o estimulada por otra en una dendrita o en el soma, los procesos bioquímicos resultantes terminan por abrir o cerrar unos canales situados en la membrana, por los que pasan o circulan los iones: cada tipo de ion dispone de su respectivo canal (a veces, de varios tipos de canal). Ese trasiego de iones modifica el potencial eléctrico de la neurona, y provoca su activación generalizada que llamamos *despolarización*, generando el denominado *potencial de acción* que se transmite por el axón a gran velocidad (figura 1-9). Pero otras veces el trasiego de iones sigue otra dirección: se produce una inhibición de la actividad eléctrica de la neurona: *hiperpolarización*. Es como si la célula se quedara en silencio, cesara su actividad. La propagación del potencial de acción a lo largo del axón permite la comunicación de la neurona emisora a través de sus terminaciones axónicas.

Los ***canales iónicos*** que se encuentran en la membrana neuronal son estructuras macromoleculares compuestas por proteínas, dispuestas de tal manera en el espacio que dejan en su centro un orificio por el que circula el ión a gran velocidad. La estructura, el diámetro del orificio del canal y las peculiaridades de su pared son los factores que establecen el tipo de ión que puede pasar por ese canal. Los canales pueden estar cerrados o abiertos. Unos son abiertos en respuesta a un potencial eléctrico y otros son abiertos o cerrados en respuesta a la interacción de un neurotransmisor con su receptor (ver a continuación).

El elemento crítico en la transmisión nerviosa de una neurona a otra en la sinapsis es una sustancia química que se denomina ***neurotransmisor***. Como ya se ha explicado, la sinapsis es el punto de contacto funcional entre una neurona y otra (figura 1-8). El neurotransmisor se encuentra alojado en unas vesículas almacenadas en la punta o terminación de un axón que adopta una forma un tanto abotonada: es la *terminación presináptica* de la neurona emisora. Esta terminación presináptica está en contacto con la membrana de la dendrita o del soma de la neurona a la que ha de transmitir la información, que adopta también una forma especial para recibir esa información: *estructura postsináptica*. Cuando un potencial de acción nervioso llega a la terminación del axón, provoca en él una corriente que abre los canales de calcio en la membrana; estos iones irrumpen en el interior de la terminación presináptica, movilizan las vesículas donde se encuentra el neurotransmisor las cuales se adhieren a la membrana y vacían su contenido que sale al exterior, un espacio estrechísimo, casi virtual, que se encuentra entre la membrana presináptica y la membrana postsináptica: la *hendidura sináptica*. Allí, las moléculas del neurotransmisor encuentran a otras moléculas situadas en la membrana postsináptica, que se llaman ***receptores*** (figura 1-8), a las que se adhieren fuertemente. La relación que existe entre un neurotransmisor y su receptor es como la de la llave y la cerradura: han de encajar plenamente y específicamente. Como resultado de ese encaje, se produce en la neurona receptora una *respuesta*. Esta respuesta puede ser de dos clases.

editorial CEPE

La primera es evocada por los receptores *metabotropos* y consiste en la puesta en acción de una serie de reacciones bioquímicas en cadena, de diverso tamaño y complejidad, llamadas ***vías de señalización***, con consecuencias múltiples como pueden ser:

a) la apertura o cierre de canales iónicos con los consiguientes cambios de potencial eléctrico,

b) la modificación de la estructura de una proteína y de su función, y

c) la activación de genes.

La segunda es evocada por los receptores *ionotropos*: se encuentran íntimamente asociados a un canal iónico de modo que la activación del receptor provoca la modificación inmediata del canal y el consiguiente cambio de potencial: de carácter excitador (p. ej., por glutamato) o inhibidor (p. ej., por GABA). En ambos casos, la información ha sido ya transmitida. Las respuestas generadas por los receptores metabotropos son más lentas en desarrollarse pero también más persistentes, mientras que las generadas por los receptores ionotropos son rápidas y fugaces.

Existen varios cientos de neurotransmisores en el cerebro, de diversa naturaleza química. Su interacción con su receptor origina en la neurona receptora una particular respuesta; de ese modo la neurona identifica la señal y conoce de dónde proviene el estímulo. Como una neurona puede recibir simultáneamente estímulos provenientes de cientos de neuronas, este es un buen método del que la neurona dispone para distinguir de dónde proviene. Lógicamente, la neurona ha de procesar e integrar toda la información recibida para originar su propia respuesta que será transmitida a otras neuronas mediante la emisión de sus propios neurotransmisores. Téngase presente que una neurona puede elaborar y emitir más de un neurotransmisor por sus diversas terminaciones nerviosas.

Pero las influencias que recibe una neurona no se limitan a los neurotransmisores emitidos por los terminales axónicos. Una neurona está bañada por un ambiente rico en diversas sustancias presentes en el espacio extracelular, las cuales pueden ejercer su influencia: diversos nutrientes, factores neurotróficos, hormonas, etc. La neurona tiene capacidad para incorporarlos en su interior (p. ej., la glucosa) y tiene receptores para captar las señales que emiten (p. ej., las hormonas).

Particular consideración merecen los ***factores neurotróficos***. Hasta ahora hemos analizado cómo la neurona sintetiza muy diversas organelas y sustancias que caminan desde el soma hacia las dendritas y axones mediante el proceso de transporte anterógrado, y que muchas veces terminará el proceso en la emisión de un neurotransmisor. Pero la neurona dispone en su terminación axónica de mecanismos de membrana capaces de captar el llamado factor neurotrófico, de naturaleza peptídica, introducirlo en el citoplasma, y transportarlo en sentido retrógrado hacia el núcleo de la célula: allí ejercerá su influencia sobre los mecanismos de síntesis, a través de su acción sobre el ADN. Es decir, una neurona influye normalmente sobre otra que le sirve de diana a través de sus neurotransmisores; pero esta misma diana puede influir sobre la neurona a través de los factores neurotróficos.

Así, pues, la neurona se nos muestra como una célula especialmente dotada para la comunicación merced al concierto de señales que recibe a través de sus órganos de recepción, y a su capacidad de procesarlas e integrarlas para generar su propia respuesta que lanzará a través de sus órganos de emisión (figura 1-10).

Hemos afirmado que un neurotransmisor, al interactuar con su receptor, genera una señal que pone en marcha una vía de señalización, es decir, la cadena de reacciones bioquímicas cuyo final es enormemente complejo y variado. La cadena de reacciones o vía de señalización viene definida por la naturaleza de las moléculas intermedias que se forman a lo largo de la cadena y por el resultado

editorialpedro.es

final. Objetivo clave es la modificación de diversas proteínas de la neurona mediante la activación de las correspondientes enzimas, gracias a lo cual la célula funciona y vive. En ocasiones, la modificación de las proteínas es relativamente sencilla (adicionar o sustraer algunos radicales químicos que consiguen modificar la funcionalidad de la proteína). Pero otras veces se trata de la síntesis de nuevas proteínas. Lo cual significa que los estímulos que una neurona recibe, a través de las vías de señalización que dichos estímulos ponen en marcha, llegan a regular la actividad de los genes situados en el núcleo neuronal. Eso significa que un estímulo externo llega a influir sobre lo más íntimo de la neurona, induciendo en ella modificaciones que pueden ser sustanciales y perdurar largo tiempo: son acciones a largo plazo. Y así tiene que ser si la acción ambiental ha de tener influencias duraderas sobre la actividad del cerebro.

Efectivamente, la formación de, por ejemplo, memorias de larga duración requieren cambios en la expresión de los genes y síntesis de nuevas proteínas en las neuronas. Existen secuencias de control en el ADN que determinan qué segmentos de ADN pueden ser transcritos en ARN, el cual dirigirá la incorporación de aminoácidos para formar la nueva proteína. Es, por tanto, en el inicio de los procesos de transcripción génica donde las señales extracelulares originadas por los neurotransmisores, las hormonas, los factores neurotróficos y de crecimiento o los fármacos ejercen su control más significativo. Esta transcripción es llevada a cabo por la ARN polimerasa pero es modulada por los llamados ***factores de transcripción***, unas proteínas que hacen congregar la ARN polimerasa alrededor del ADN (ver capítulo 2). Los genes que, a su vez, codifican los factores de transcripción pueden responder lenta o rápidamente a las señales generadas por los neurotransmisores y factores de crecimiento. Constituyen un foco de referencia para la interacción entre las distintas vías, de modo que los diversos agentes externos o estímulos ambientales terminan modulando de forma precisa la plasticidad neuronal. Ésa será la base de la ***neuroplasticidad*** que abordaremos en el capítulo 5.

5. La epigenética

Los mecanismos epigenéticos juegan también un papel importante en la regulación de la expresión de los genes y, como tales, actuarán tanto en células disómicas como en las células trisómicas, influyendo por tanto también sobre el desarrollo de determinados rasgos fenotípicos. Son otro factor a considerar. Porque en la vida, no todo depende de las cartas que tenemos, los genes, sino de cómo las juguemos. Miles de fragmentos de nuestro genoma, que fueron considerados «basura», están en realidad dedicados a regular cómo y cuándo los genes deben llevar a cabo su función, cómo los genes se activan y desactivan en el organismo; conforman el epigenoma (ver capítulo 2).

II. EL DESARROLLO DEL CEREBRO

El cerebro es el más complejo de todos los tejidos biológicos en la naturaleza. Su complejidad estriba en el hecho de ser un órgano extraordinariamente heterogéneo, formado por muchas partes que lo constituyen; y cada parte no sólo tiene su propia organización estructural, contenido celular, composición química y actividad funcional sino también un desarrollo

editorialpaidos.es

característico. A pesar de ello, todas sus diversas partes se desarrollan y mantienen entre sí como un sistema con coordinación altamente organizada que, en último término, contribuye al funcionamiento del cerebro como un órgano único. El sistema nervioso central posee entre 11 y 12 billones de células nerviosas, cada una de las cuales es capaz de tener hasta 10.000 interconexiones sinápticas. Las interacciones intercelulares, pues, son enormes y superan todo lo imaginable. Pues bien, es el desarrollo de esta inmensa red de interacciones el que constituye la base del funcionamiento del cerebro.

La inteligencia no es proporcional al volumen o tamaño del cerebro: hay animales como el elefante o la ballena, cuyo cerebro es mayor que el del ser humano. Por otra parte, la constitución básica, tanto química como metabólica, del cerebro humano no difiere demasiado de la existente en animales mucho más inferiores. Y sin embargo, el cerebro humano es muy especial en relación con la cultura, la conciencia, el lenguaje, la memoria y la inteligencia que en él radican, diferenciándose de forma absoluta de los cerebros más desarrollados de otros animales. Esta diferencia radica fundamentalmente en el desarrollo de la corteza cerebral, y muy en particular de una parte especial de dicha corteza: la corteza prefrontal, que en la especie humana alcanza el 30 % de toda la corteza.

1. Crecimiento y desarrollo del cerebro

El cerebro aumenta su peso conforme transcurre el tiempo desde el inicio de su formación en la etapa embrionaria, y este aumento de peso es un índice de su crecimiento. El crecimiento, sin embargo, no es lineal sino que sigue una curva sigmoidea, lo que indica que hay un periodo de crecimiento más rápido si se compara con la velocidad del crecimiento inmediatamente anterior y posterior. Este periodo de crecimiento rápido es conocido como ***brote de crecimiento*** y es determinante para el periodo llamado 'crítico' o 'vulnerable', porque en ese momento la más ligera perturbación del ambiente y del medio que rodea al cerebro puede tener consecuencias profundas sobre el desarrollo final de todo el cerebro.

En el crecimiento del cerebro, como en el de los demás órganos, se distinguen dos procesos: crecimiento y desarrollo. El ***crecimiento*** consiste en el aumento del número de células hasta alcanzar el nivel propio del adulto, mediante proliferación continuada: cada célula se divide en otras dos de manera sucesiva. Se llama fase de hiperplasia, y está determinada por la dotación genética propia de la línea celular en cuestión. El proceso del ***desarrollo*** consiste en que las células formadas en la fase de proliferación o hiperplasia se convierten en unidades maduras funcionantes como resultado de la deposición de diversos constituyentes celulares (p. ej., proteínas y lípidos), llamándose a este proceso: hipertrofia. Por tanto, las células cerebrales maduras difieren de las inmaduras tanto por su tamaño como por su composición química. Los principales cambios producidos en la fase de hipertrofia son el desarrollo del árbol dendrítico y de la terminación axónica con sus múltiples ramificaciones, y la deposición de mielina o mielinización (figura 1-11).

La cantidad de ADN por neurona es constante pero la cantidad en el cerebro aumentará a lo largo del proceso de hiperplasia (proliferación) puesto que aumenta el número de neuronas. La cantidad de ARN y de proteínas de cada neurona aumentará conforme la célula vaya creciendo y madurando durante la fase de hipertrofia. Hay una fase intermedia en la que coincide el final de la fase de hiperplasia con el comienzo de la fase de hipertrofia. Es en esa fase en la que se da el fenómeno del brote de crecimiento que incluye la multiplicación de células, el comienzo de la maduración de axones, dendritas, mielinización y formación de sinapsis. En la especie humana suele coincidir con el momento del nacimiento. La velocidad de crecimiento difiere entre las

editorial paidós

diversas partes del cerebro; el cerebelo inicia su crecimiento ligeramente más tarde que los hemisferios cerebrales pero lo termina antes: es decir, muestra una fase de crecimiento muy rápido y ello lo hace más vulnerables a agentes externos e internos.

Desde un punto de vista estrictamente celular, hemos de considerar el desarrollo del cerebro como una secuencia de diferentes etapas que tienen lugar predominantemente durante la vida prenatal:

a) *Neurogénesis*: es la fase en la que las primeras células, aún no nerviosas, se dividen por mitosis para terminar produciendo las neuronas.

b) *Migración celular*: las células neuronales o sus precursoras se trasladan desde donde nacen hasta donde han de formar poblaciones concretas y bien estructuradas (p. ej., núcleos cerebrales, corteza cerebral).

c) *Diferenciación* de las células para convertirse en distintos tipos y subtipos de neuronas.

d) *Sinaptogénesis*: se establecen conexiones sinápticas conforme crecen las dendritas y los axones.

e) *Muerte de la célula neuronal*: muere selectivamente una determinada proporción de neuronas.

f) *Reordenación de sinapsis*: pérdida de algunas sinapsis y desarrollo de otras, hasta finalizar la estructuración de redes neuronales.

Las células que darán origen a las neuronas, ***neurogénesis***, comienzan siendo una fina capa de células en la superficie interna del tubo neural del embrión llamada neuroepitelio. Estas células se dividen por mitosis y van formando una capa compacta llamada zona ventricular; siguen dividiéndose formando células hijas o neuroblastos. La división celular exige que los genes que regulan el ciclo celular y la mitosis se encuentren en pleno rendimiento y equilibrio para que la neurogénesis discurra perfectamente.

Poco a poco, algunas de las células hijas abandonan la zona ventricular y empiezan a expresar genes que las van transformando en neuronas propiamente dichas o en células gliales. Cada neuroblasto queda perfectamente identificado por su posición en el neuroepitelio y por la familia de neuronas que produce. Al mismo tiempo las células se ven sometidas al proceso de ***diferenciación***, de especialización, mediante el cual las células van constituyendo las familias de neuronas. Las familias de neuronas que se originan de distintos neuroblastos precursores difieren por su especial morfología, fisiología, bioquímica y función. A lo largo de todo este proceso de proliferación y diferenciación, van actuando distintos genes que operan en secuencia y que codifican factores de transcripción específicos para cada fase y etapa, con lo que se irá fijando el destino y caracterización final de cada neurona: su ubicación, su morfología y su función. Pero la intervención de estos genes depende también de factores externos a la neurona, su entorno ambiental constituido por otras neuronas.

Así, parece que cada neuroblasto genera una familia específica de neuronas, y la posición del neuroblasto en el neuroepitelio es tan específica que ninguna otra célula, incluida la célula adyacente a ella, puede reemplazarla, ni puede la progenie derivada de un neuroblasto ser sustituida por la progenie de un neuroblasto adyacente. La diferenciación final de la neurona dependerá, por una parte, del origen de donde procede, y por otra, de las interacciones con otras neuronas de su entorno.

También difiere el tiempo de crecimiento según el tipo de células: primero lo hacen las células neuronales y después las células gliales. El número de neuronas viene a estar ya fijado en la especie humana hacia la mitad de la vida fetal. Pero la proliferación no queda interrumpida con

editorialpaidos

el nacimiento sino que continúa a lo largo de la vida en dos zonas críticas: la zona subventricular de los ventrículos laterales y la zona subventricular del giro dentado del hipocampo.

Desde su sitio de origen, las neuronas y células gliales se trasladan hasta el lugar que finalmente ocuparán mediante el proceso de ***migración neuronal***. La migración no es al azar sino que sigue un camino perfectamente determinado. En algunas zonas como la corteza cerebral, las que serán grandes neuronas piramidales de carácter excitador migran desde la zona ventricular telencefálica dorsal y desde la zona subventricular "trepando" a lo largo de guías o radios formados por células gliales, hasta llegar a la parte más superficial de la corteza en donde se establecen formando una capa. Olas sucesivas de neuronas ascienden y vuelven a ocupar la capa más externa de la corteza, empujando a las anteriores hacia abajo que quedan en el plano o capa inmediatamente inferior. Así es como se forman las seis capas de la corteza. Fallos en este proceso originarán alteraciones en la secuencia de formación de capas, en las interacciones entre neuronas y en el establecimiento de las correctas conexiones y redes interneuronales. Otras neuronas más pequeñas, de naturaleza eminentemente inhibidora, migran a la corteza también desde la zona ventricular pero su camino no es radial sino tangencial (Zigmond et al., 1999).

La diferenciación de la célula en la definitiva neurona culmina al llegar a su destino; es ahí donde va a adoptar su forma y función definitiva y a desarrollar el crecimiento de sus prolongaciones dendríticas y axónicas de forma tal que le permita establecer conexiones sinápticas con las demás neuronas y formar las redes: ***sinaptogénesis***. En el proceso intervienen tanto las fuerzas intrínsecas de la célula, dependientes de sus genes, como los factores extrínsecos ambientales que la rodean.

Junto a los procesos de proliferación y crecimiento neuronal conviven procesos de ***muerte celular o apoptosis*** que ya aparecen incluso durante el desarrollo en la vida intrauterina y continúan después del nacimiento. La muerte puede sobrevenir por varios motivos. El más estudiado es el que deriva de la falta de contacto del axón de una neurona con otra neurona que es su diana. Las neuronas producen y segregan factores de crecimiento que hemos definido anteriormente: son elementos químicos que son captados e incorporados por los cilindroejes de las neuronas, caminan retrógradamente hacia el núcleo neuronal en donde van a actuar con el fin de mantener las células vivas y funcionantes. Una neurona que no consiga contactar y mantener el contacto con su diana, carecerá de la acción del factor de crecimiento producido por dicha diana y morirá. Ya en el desarrollo, pues, observamos duros procesos de competencia celular para poder sobrevivir. El proceso de la apoptosis está controlado por sus propios genes.

2. El desarrollo sináptico

Una vez transformado el neuroblasto en neurona, ésta aumenta de tamaño y lo hace a base de incrementar el cuerpo neuronal y el tamaño y la longitud de los procesos celulares: las dendritas y el axón. Sobreviene un aumento de la arborización dendrítica y de la densidad axónica. Los axones crecen y se alargan hasta que encuentran sus células diana con cuyas membranas establecerán y formarán las ***sinapsis***. La membrana diana puede estar en el soma celular, en la dendrita o en el axón de otra neurona dentro del SNC, o en otro tipo de célula fuera del SNC (músculo, célula glandular). El aumento de la densidad axónica va seguida de un aumento en el número de sinapsis.

La actividad sináptica se inicia cuando la terminación presináptica adquiere la capacidad de segregar su ***neurotransmisor*** al llegar el estímulo, de modo que este neurotransmisor liberado en la diminuta hendidura sináptica, puede ejercer su efecto excitador o inhibidor sobre la membrana postsináptica, gracias a la presencia en ésta de

editorial cepe

elementos moleculares que identifican selectivamente al neurotransmisor: se denominan ***receptores***. De esta manera, como ya hemos descrito, el neurotransmisor se enlaza a su receptor, encaja con él como la llave con su cerradura, y de tal interacción surge la señal que inicia la vía de señalización.

La mayoría de las sinapsis estructurales del cerebro se forman en la fase más temprana de la vida: en los primeros dos años después del nacimiento. El proceso es complejo, ya que no basta con que el axón se prolongue; hace falta que contacte con su célula diana y establezca la sinapsis. Ello significa que el axón ha de "abrirse camino" merced a su ***cono de crecimiento*** (figura 1-12), una estructura enormemente activa y dotada de sensores que permiten sortear obstáculos, y elaborar la estructura sináptica: primero la terminación presináptica y después la estructura postsináptica. La terminación presináptica ha de enviar señales a la estructura postsináptica para que ésta elabore las moléculas que sean capaces de captar los mensajes que la terminación presináptica emite codificados en sus neurotransmisores. El neurotransmisor, pues, se convierte en la gran molécula mensajera.

¿Cómo se hace posible que un estímulo externo que incide sobre una neurona cerebral desencadene en ésta la potencialidad para modificar su estructura y su función?

Los estímulos que llegan al cerebro por las diversas vías nerviosas sensoriales operan en último término mediante la liberación de los neurotransmisores y los factores tróficos que hemos comentado anteriormente. Estas moléculas actúan sobre sus receptores, y de la interacción entre ambas moléculas surge la señal que, ya dentro de la neurona, va a iniciar una cascada de reacciones bioquímicas. En el curso de esta cascada, algunas de las reacciones bioquímicas van a provocar cambios inmediatos e instantáneos, brevísimos, en el funcionamiento de determinadas moléculas intraneuronales. Pero algunas de estas reacciones van a tener mayor repercusión y hondura, porque van a llegar hasta el núcleo de la neurona, en donde van a modificar el funcionamiento de algunos genes, bien promoviendo la iniciación de su acción, bien frenándola. La consecuencia va a ser sustancial porque los genes promueven la síntesis de proteínas, y estas proteínas son de naturaleza y función enormemente variadas:

- estructurales
- canales iónicos
- enzimas
- receptores
- moléculas de adhesión,
- factores de transcripción, etc.

La actividad de estas proteínas se expresa en la vida de la neurona: en la expansión de sus prolongaciones, en la formación de sinapsis, en el reforzamiento de estas sinapsis, en la síntesis de neurotransmisores.

Puesto que el valor último de los cambios plásticos lo vamos a medir por el establecimiento y reforzamiento de sinapsis, conviene que fijemos la atención en los mecanismos que intervienen. No basta que la neurona emita una prolongación en busca de su diana; es preciso que esa diana atraiga a la prolongación y, por así decir, simpatice con ella, es decir, establezca un contacto en acuerdo mutuo para que ambas células, la emisora y la diana, modifiquen sus estructuras hasta que se conforme la sinapsis en toda su complejidad. Esto significa la síntesis y la ubicación especializada de numerosas moléculas y estructuras, dirigidas por la acción esencial de los correspondientes genes.

3. Maduración cerebral, estimulación y experiencia

Entre los rasgos más sobresalientes del sistema nervioso central (SNC) destaca la exquisita precisión de su ingente número de conexiones. Esta

editorialcepe.es

configuración tan compleja resulta tanto más sorprendente si consideramos que, en el momento del nacimiento, las conexiones neuronales prácticamente no están establecidas. Estas conexiones neurales definitivas se van a establecer merced a la remodelación de la configuración inicial inmadura que contenía sólo un esbozo o insinuación de lo que será el modelo adulto definitivo. A medida que el cerebro crece, aumenta el número de sus prolongaciones y de los contactos sinápticos que establecen. ***El hecho de que sea necesaria la actividad neuronal para completar el desarrollo implica que la maduración cerebral es modificable a través de su propia estimulación y de la experiencia***, proporcionando al cerebro la adaptabilidad necesaria. Este esquema resulta probablemente más económico desde el punto de vista biológico, ya que un modelo en el que se necesitara el control genético para la formación de todas las sinapsis exigiría un ingente número de marcadores moleculares específicos y de sus respectivos genes.

En las primeras etapas del desarrollo existe poco espacio para que aparezcan cambios plásticos; digamos que la programación es eminentemente genética y poco asequible a ser manipulada. En las etapas más posteriores del desarrollo, sin embargo, la plasticidad influye de manera mucho más destacada, de forma que la experiencia inicial controla en parte la riqueza de conexiones entre las neuronas, y es sustancialmente responsable de todo el rico entramado final. En las etapas postnatales, las diversas influencias y estímulos van provocando nuevos brotes dendríticos y axónicos, con nuevas ramificaciones. Y finalmente, van estableciendo, reforzando o eliminando los contactos sinápticos hasta conseguir la remodelación final de los circuitos (figura 1-13).

Como ya se ha explicado anteriormente, se acepta que existen momentos o períodos especiales en los que cada una de las distintas áreas del SNC presenta especial sensibilidad y capacidad de respuesta para la modificación inducida por las diversas influencias (Hensch, 2005). Por lo que sabemos, la influencia de la experiencia afecta más a la organización final de los circuitos locales que a las vías principales, porque para entonces ya se ha completado la organización topográfica de los grandes circuitos.

Aunque sabemos poco de los factores que controlan la duración y el momento en que se establecen estos periodos de especial sensibilidad, guardan particular relación con la sinaptogénesis, es decir, con una fase en la que existe hiperproducción de sinapsis en la corteza cerebral. Pero muchas de estas sinapsis se van a perder dando origen a un fenómeno de remodelación de gran calado. Podríamos decir que el programa de desarrollo genéticamente preestablecido configura las fases de producción o estallido sináptico: un periodo de particular sensibilidad para recibir la información sensorial que en último término va a condicionar y dirigir el aprendizaje. Pero es el individuo con las influencias externas que lo circundan quien decidirá al final cuál ha de ser el entramado de redes sinápticas que se forman, que será lo que haya de condicionar su experiencia, su aprendizaje.

No todas las áreas cerebrales presentan periodos de sinaptogénesis y de pérdida sináptica al mismo tiempo. En la corteza visual primaria hay un brote de sinaptogénesis hacia los 3-4 meses de edad con una densidad máxima a los 4 meses. Pero en la corteza prefrontal tarda más tiempo y alcanza el máximo de densidad sináptica a los 3-5 años. El curso temporal de la eliminación de sinapsis se prolonga también más en la corteza frontal (hasta los 20 años) que en la corteza visual (4 años).

Estos estudios concuerdan con los que se realizan utilizando técnicas funcionales de neuroimagen, o en los estudios de metabolismo cerebral. Podemos, pues, concluir afirmando que son distintos los tiempos de maduración para las diversas estructuras cerebrales, y que las áreas primarias corticales senso-motoras se desarrollan antes que las grandes áreas de asociación.

editorialpaso.es

3.1. La mielinización

El proceso de mielinización de los axones alcanza su máxima velocidad de síntesis alrededor de los 8-9 meses después del nacimiento, a juzgar por la velocidad de síntesis del colesterol. La mielina está producida por dos tipos de células gliales, las células de Schwann y los oligodendrocitos (figura 1-4); el 40 % es agua y el 60 % una combinación de lípidos, proteínas y carbohidratos. Los lípidos alcanzan el 75-80 % del material no acuoso, y consta de colesterol, fosfolípidos y galactolípidos. De los fosfolípidos del SNC destacan los gangliósidos, un grupo de sialoglicoesfingolípidos que se encuentran en la membrana plasmática de las células. Son mucho más abundantes en la sustancia gris que en la blanca, y se concentran en las terminaciones axónicas y en las dendritas, es decir, en aquellas estructuras que constituyen la mayor parte de las interconexiones sinápticas.

Cobra particular importancia la cronología de la mielinización de las fibras de la corteza cerebral. Las primeras en mielinizarse son las de las áreas sensoriales y motoras de la corteza (figura 1-14). A continuación se va completando la de áreas de asociación progresivamente superiores. Las últimas áreas que se mielinizan del todo son las de las cortezas de asociación posterior y frontal. La corteza prefrontal no alcanza la plena mielinización hasta la tercera o cuarta década de la vida. Lógicamente eso se reflejará en la madurez cognitiva y en la libertad de acción y la responsabilidad que van ligadas a ella (Fuster, 2014).

4. La neurogénesis a lo largo de la vida

Hasta hace unos años se aceptaba que no era posible sustituir a las neuronas que morían o degeneraban. Durante las dos últimas décadas se ha mostrado con absoluta evidencia que a todo lo largo de la vida adulta de los mamíferos, incluidos los seres humanos, siguen naciendo neuronas en ciertas zonas restringidas del SNC: esto es lo que llamamos la neurogénesis del cerebro adulto.

El hecho de que nazcan neuronas nuevas obliga a entender los mecanismos cerebrales del adulto de un modo diferente. Y además, si el SNC del adulto está preparado para incorporar nuevas células e integrarlas en el funcionamiento ordinario de una concreta región cerebral, es porque dispone de los mecanismos especiales para hacerlo; por consiguiente, cabe pensar que esos mecanismos no sólo sirvan para incorporar neuronas endógenas (es decir, nacidas en el propio cerebro) sino también exógenas (introducidas desde el exterior).

Resulta fácil comprender que la neurogénesis se convierte así en una modalidad relevante dentro de todo el fenómeno de la plasticidad del SNC. Porque del mismo modo que los estímulos diversos originan cambios en la conformación y función de las neuronas ya existentes, podemos pensar que algunos de esos estímulos pueden modificar —positiva o negativamente— la velocidad y las características de la neurogénesis. Y así es como sucede en realidad.

En el cerebro adulto se han identificado células madre de tipo neural, con capacidad para convertirse en los tres tipos de células propias del SNC: las neuronas, los astrocitos y los oligodendrocitos (Eriksson et al., 1998). Los principales sitios de neurogénesis en el SNC son:

- la zona subventricular en el ventrículo lateral
- la zona subgranular en el hipocampo

Algunos autores señalan que la neurogénesis existe también en otras regiones del SNC adulto, como son la corteza cerebral o la sustancia negra, pero los datos aportados son aún controvertidos.

No basta con que nazcan células madre. Es preciso que emigren, maduren y se transformen. Todos estos pasos están perfectamente identificados en

editorialeuge.es

el cerebro en desarrollo. En el adulto sucede lo mismo, con la diferencia de que han de hacerlo en un microambiente ya maduro, en donde es preciso que la neurona se integre dentro de circuitos y redes ya existentes y muy estables (figura 1-15). Sin embargo, hay datos que sugieren que las nuevas neuronas poseen un mayor grado de neuroplasticidad (Ming y Song, 2011).

Hemos de aceptar que la neurogénesis en el cerebro adulto forma parte del funcionamiento ordinario; y dadas las regiones en las que tiene lugar, lo lógico es pensar que intervenga en los procesos de memoria y aprendizaje, es decir, en aquellos sitios donde el "gasto" neuronal es mayor ya que constantemente trabajan para recibir la nueva información que llega al cerebro. Es posible que de alguna manera compense a la muerte neuronal que habitualmente existe, y que por tanto contribuya de forma importante a la integración funcional de estas estructuras.

En el ambiente del SNC deben existir y actuar las moléculas neuroquímicas necesarias para promover la proliferación de las células madre, y para estimular la migración, el crecimiento y el desarrollo de las prolongaciones, incluidas las vías de penetración de los conos de crecimiento axónico. Entre tales moléculas se encuentran diversos factores neurotróficos y otras proteínas.

5. Evolución de la corteza cerebral: la neocorteza

La descripción que sigue se basa muy estrechamente en la exposición de Fuster (2014). El cerebro de los peces, anfibios y reptiles está cubierto por una estructura "tipo corteza" denominada *palio* que tiene dos componentes principales: la ***corteza hipocampal***, situada junto al plano intermedio del cerebro, y la ***corteza piriforme***, en posición lateral respecto a la anterior. Entre ambas surgirá en los mamíferos un tercer palio, la ***neocorteza***, que en el *Homo sapiens* constituirá el 80% de la masa total del cerebro (figura 1-16). Así, pues, la cubierta más superficial de los hemisferios cerebrales en la especie humana está constituida por la corteza cerebral. Consta de dos regiones: el neocortex (neocorteza, isocortex) y el allocortex que incluye la corteza del hipocampo (archicortex) y la corteza olfatoria (corteza piriforme, paleocortex). Entre ambas regiones existen formas de transición (corteza paralímbica).

Las células que emigran a la neocorteza se disponen formando seis capas o láminas (figura 1-13), siendo la primera en formarse la que desciende al espacio más inferior. Cada capa es diferente desde el punto de vista citoarquitectónico y funcional. Cada capa contiene su propio juego de neuronas, que incluye: *a)* las neuronas piramidales glutamatérgicas, excitadoras, con espinas en sus dendritas y axones de proyección de longitud variable, y *b)* las interneuronas gabérgicas de función inhibidora, sin espinas en las dendritas. Las primeras emiten sus proyecciones axonales a distancias variables, bien a otras láminas, a áreas corticales o a núcleos del cerebro, en el mismo hemisferio cerebral o en el hemisferio opuesto, bien a núcleos del tronco cerebral o a la médula espinal. La laminación es diferente según el área cortical que se considere, cada una con su propia citoarquitectura, lo que dio origen a la clasificación de las llamadas áreas de Brodman (figura 1-17). A cada identidad citoarquitectónica corresponde una identidad funcional. Su formación y desarrollo están fuertemente marcados por la interacción entre genes, factores de transcripción y señales del entorno más próximo.

Pero, además de la disposición laminar de las neuronas en la neocorteza, destaca la disposición columnar (figura 1-13). Se forman estrechas columnas definidas por la orientación que adopta el penacho de dendritas superiores (apicales) de las grandes células piramidales presentes en la lámina 5, y por los haces de axones que discurren verticalmente desde la sustancia blanca hacia la superficie cerebral. En cada columna existen abundantes conexiones intracolumnares. Unas

Editorial Paraninfo

nacen y provienen de neuronas propias de la misma columna. Otras provienen de otras zonas del cerebro, como puede ser el tálamo; o bien de columnas adyacentes o de otras zonas de la corteza del mismo hemisferio o del opuesto. Las fibras pueden seguir direcciones muy variadas hacia otras regiones de la neocorteza o a núcleos cerebrales más profundos.

En los mamíferos más desarrollados la neocorteza crece con fuerza y empuja una contra otra a las dos anteriores, hipocampo y lóbulo piriforme (que comprende corteza piriforme y amígdala) hacia la parte central del hemisferio cerebral. Estas dos cortezas antiguas, incluso en el cerebro de los mamíferos, conservan algunas de las funciones desempeñadas en las especies primitivas, a saber, la detección de señales de soporte vital como son el gusto, el olfato o la orientación espacial. Además, en los primates el hipocampo está implicado en la adquisición y recuperación de recuerdos, mientras que la amígdala lo está en la emoción: dota a los recuerdos de sentimientos.

A lo largo de la evolución, la neocorteza es la estructura cerebral que más aumenta de tamaño: lo hace de manera exponencial sin que guarde proporción con el crecimiento de las otras estructuras. El crecimiento evolutivo y la diferenciación de la neocorteza aseguran la mayor capacidad de adaptación al entorno. En el cerebro humano, esta corteza ha creado un gran número de áreas especializadas para responder a las diversas señales sensoriales y ejecutar toda suerte de movimientos y actividades de enorme complejidad.

La corteza cerebral recibe las diversas influencias que provienen del exterior del organismo según las diversas modalidades sensoriales y las que se generan en su interior. A excepción de los estímulos olfatorios, las vías de la sensibilidad en camino hacia la neocorteza forman conexiones en la gran estación que representa el tálamo. Las vías ascendentes de la sensibilidad auditiva pasan en su mayoría por el cuerpo geniculado medial y proyectan después a las áreas corticales auditivas. La información visual alcanza la neocorteza por varias vías, siendo la más directa la que llega al cuerpo geniculado lateral para proyectar después a las áreas visuales primarias. Las vías somatosensoriales ascendentes (p. ej., tacto) alcanzan el núcleo ventral posterior del tálamo y se proyectan después a las áreas somatosensoriales. La vía del gusto lo hace a través de la parte más medial del núcleo posterior ventral.

Pero la corteza cerebral es mucho más que un simple receptor de estímulos. En primer lugar, porque estos estímulos son inmediatamente valorados y pueden ser modulados por funciones superiores —experiencia, emociones—. En segundo lugar, porque la neocorteza es la sede de la cognición con todo lo que ella conlleva, de la percepción consciente, de la planificación y de la ejecución de conducta, de la atención. Y todo ello, a su vez, modulado por la influencia de la emoción y la motivación que provienen de la amígdala, hipotálamo y otros centros nerviosos subcorticales (Schneider, 2014).

Tal diversidad de posibilidades y funciones exige una disposición estructural que sólo cabe entender mediante la presencia de casi infinitas redes interneuronales que se forman, desaparecen, reconstruyen o se mantienen, de forma incesante. El concepto de red funcional sustituye en buena parte a la idea de sitio fijo para una determinada función. No significa que cualquier área cerebral pueda realizar cualquier función; pero es cada vez más evidente la enorme inter-actividad de circuitos que intervienen en múltiples funciones, sean cognitivas, emocionales o conductuales.

6. Áreas asociativas de la corteza cerebral

El máximo agrandamiento evolutivo de la neocorteza tiene lugar en las denominadas áreas de

editorialcepe.es

asociación, que están al servicio de funciones cognitivas superiores: esto es, las responsables del conocimiento, de la memoria y de las transacciones neurales entre el organismo y el entorno que dependen de esas funciones.

En el cerebro humano existen dos grandes regiones corticales con áreas de asociación (figura 1-18). *a)* La primera está situada en la parte posterior del cerebro y se extiende por grandes porciones de los lóbulos parietal, temporal y occipital: ***corteza parieto-temporo-occipital***; contiene redes de conocimiento y memoria adquiridas a través de los sistemas sensoriales, las cuales se encargan de los aspectos superiores de la cognición, entre otros la percepción, el lenguaje y la inteligencia. *b)* La segunda es la ***corteza prefrontal*** como área de asociación del lóbulo frontal, que atiende a los aspectos ejecutivos de la cognición, en especial la organización temporal de las acciones en las esferas de la conducta, el lenguaje y el razonamiento. Esta corteza se desarrolla al máximo en la especie humana donde ocupa casi un tercio de la totalidad de la corteza cerebral.

La evolución de las conexiones entre las neuronas prefrontales y las de las otras áreas corticales es especialmente pertinente al desarrollo de las prerrogativas cognitivas del ser humano. Estas conexiones, junto con las neuronas que enlazan, constituyen los componentes esenciales de la infraestructura neural de las redes cognitivas y, por tanto, de todas las funciones cognitivas de la corteza cerebral (Posner y Raichle, 1994).

La corteza prefrontal, en palabras de Fuster (2014), es «la vanguardia de la evolución en el sistema nervioso. También es una de las últimas que se han desarrollado a lo largo de la evolución y que se desarrolla durante la ontogenia de un individuo; de hecho se piensa que no termina de hacerlo hasta la tercera o cuarta década de la vida de una persona, que es cuando alcanza su plena mielinización. Integra el pasado y el futuro y confiere al cerebro humano la capacidad para predecir y pre-adaptarse» (...) «La transición desde el simio al ser humano en cuanto a la capacidad de predicción y pre-adaptación es tan espectacular que constituye un auténtico salto cuántico».

6.1. Área de asociación parieto-temporo-occipital

Para que el cerebro pueda elaborar una conducta, es preciso que previamente sea capaz de analizar toda la información sensorial que le llega, y que lo haga de modos diversos y contrastados. Esto forma parte de lo que denominamos conocimiento. Buena parte del análisis de la información se realiza en la corteza parieto-temporo-occipital (PTO) (figura 1-18), porque es allí en donde confluyen las aferencias sensoriales de diversas modalidades: somatosensorial en general, visual, auditiva, y lo hacen en conjunción con estructuras esenciales como es la del hipocampo y sistema límbico.

La corteza PTO recibe aferencias múltiples de las áreas primarias y secundarias correspondientes a las diversas modalidades sensoriales, así como de los núcleos pulvinares del tálamo. A su vez, emite conexiones abundantes a la corteza prefrontal (el gran centro asociativo terciario). Es importante destacar que la información sensorial que recibe la corteza prefrontal pasa por el filtro y la integración de la corteza parietal.

Lo primero que debe hacer la corteza PTO es contrastar y combinar la información que le llega, cada una con su modalidad característica. De ahí surge una determinada percepción en la que quedan combinadas, estructuradas y, por así decir, jerarquizadas las distintas modalidades. En segundo lugar, es preciso construir para la información un sistema coordinado espacial, en donde se sientan representados el mundo visual dentro del mundo somático espacial. Esta localización espacial que realiza la corteza PTO es importante, porque no basta con identificar los objetos, es preciso ubicarlos en el espacio y

Publicaciones

en relación con la propia persona. Igualmente es función suya valorar los cambios de posición que constituyen el movimiento. La corteza PTO interviene también en el reconocimiento y en la producción de estímulos abstractos, por lo que participa en la manipulación de las coordenadas espaciales con que se suelen enmarcar los estímulos abstractos.

Como tal, pues, la corteza PTO es esencial en la producción y evolución del conocimiento. La corteza PTO no está solo implicada en el procesamiento de la información sensorial y espacial sino que contribuye a modular la ejecución surgida inicialmente en la corteza prefrontal. Es evidente que la función integradora de la corteza PTO representa una forma compleja de análisis sensorial y espacial, en los que intervienen algunos elementos propios del pensamiento o del conocimiento, de la capacidad intelectual.

6.2. La corteza prefrontal

Todos los animales demuestran tener memoria y capacidad para aprender. Pero ambas destrezas adquieren en el ser humano un valor supremo y distinto. De ahí que, aceptando las homologías propias de las especies, se han de destacar las estructuras que son máximas responsables de la actividad mental humana: la ideación, la capacidad creadora, la autoconciencia, el juicio, la capacidad de elegir, el sentimiento íntimo de libertad personal (aun a sabiendas de sus condicionamientos). La región cerebral que más se ha desarrollado en la especie humana (figura 1-18), proporcionalmente hablando, es la corteza prefrontal que llega a constituir casi un tercio de toda la corteza, frente al 17% del chimpancé, 11% del macaco o 7% del perro.

En términos sencillos se puede dividir en dos regiones principales: la corteza prefrontal propiamente dicha localizada en la superficie dorso lateral de los lóbulos frontales, y la corteza orbitofrontal localizada en la superficie medial y ventral del cerebro, la cual forma parte de la corteza límbica de asociación, y conecta directamente con algunas estructuras límbicas como es el caso de la amígdala (Fuster, 2008; Roberts et al., 1998).

La corteza prefrontal está profusamente conectada mediante vías aferentes que le llegan y vías eferentes que de ella surgen (figura 1-19). Las aferentes provienen de estructuras muy diversas. En primer lugar, del tálamo y, dentro de él, del núcleo mediodorsal; algunas de las proyecciones talámicas transportan indudablemente hasta la corteza prefrontal las influencias que nacen en niveles más inferiores del tronco cerebral y del sistema límbico. Pero, además, la corteza prefrontal recibe aferencias directas que se inician en el hipotálamo, mesencéfalo, amígdala y corteza límbica. Por último, todas las áreas corticales que están implicadas en funciones sensoriales como es la corteza PTO, convergen mediante sus correspondientes vías eferentes. Es decir, la corteza prefrontal se nutre de información variadísima, incluida la emocional, convirtiéndose así en el área asociativa de mayor rango, con capacidad informativa necesaria y suficiente para la toma de decisiones y la ejecución de funciones.

No menos importante es señalar que todas las conexiones que alcanzan la corteza prefrontal son recíprocas: es decir, todas las áreas que proyectan a ella, reciben de ella conexiones: las áreas corticales motoras y sensoriales, el diencéfalo, el mesencéfalo, el hipocampo y el sistema límbico, los ganglios de la base.

La citoarquitectura de la corteza prefrontal alcanza su arquitectura básica en el ser humano al tiempo del nacimiento; sin embargo las prolongaciones dendríticas y las sinapsis de las neuronas prefrontales continúan creciendo después del nacimiento, de forma que su número y densidad sólo se estabilizan en el período de la adolescencia. Algo parecido sucede con el grado de la mielinización que sólo queda completada en el tercer o cuarto decenio de la vida.

editorialpaidos

La naturaleza eminentemente asociativa de la corteza prefrontal y su prolongado desarrollo la convierten en centro director y vértice jerárquico indiscutible de un gran número de funciones y conductas humanas: la memoria, la atención, la motivación, el mundo de las emociones, las tareas propias de la función ejecutiva, la planificación en el tiempo, el pensamiento abstracto. En los capítulos sucesivos que abordan cada una de estas materias se especificará su funcionamiento con detalle.

Bibliografía

Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn A-M, Nordberg C et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. Nature Medicine 1998; 4: 1313-1317.

Fuster JM. Cerebro y libertad: Los cimientos cerebrales de nuestra capacidad para elegir. Ariel, Barcelona 2014.

Fuster JM. The prefrontal cortex. 4ª edición. Academic Press, Londres 2008.

García-Porrero JA, Hurlé JM. Neuroanatomía Humana. Editorial Médica Panamericana, Madrid 2014.

Hensch TK. Critical period plasticity in local cortical circuits, Nature Rev Neurosci 2005; 6: 877-888.

Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: Significant answers and significant questions. Neuron 2011; 70: 687-702.

Posner MI, Raichle ME. The images of mind. New York, WH Freeman 1994.

Roberts AC, Robbins TW, Weisktrantz L (eds). The prefrontal cortex: Executive and cognitive functions. Oxford University Press, Oxford, 1998.

Schneider GE. Brain structure and its origins in development and in evolution of behavior and the mind. MIT Press, Cambridge MA, 2014.

van Bonin G. Essay on the cerebral cortex. Springfield IL. Charles C. Thomas 1950.

Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR, eds. Fundamental Neuroscience. Academic Press, San Diego CA, 1999.

editorialcepe.es

EDUCACIÓN ESPECIAL Y DIFICULTADES DE APRENDIZAJE

En el síndrome de Down, la presencia de un cromosoma 21 extra con sus más de 500 genes y otro material genético propio de ese cromosoma, introduce una modificación con consecuencias reales —aunque variables entre los distintos individuos— sobre la constitución del organismo humano expresada en sus múltiples órganos y sistemas. ¿Qué es lo que se modifica en el cerebro? ¿Cómo lo hace? ¿Qué consecuencias acarrea? Aceptada la innata diversidad de los seres humanos, ¿hay rasgos o perfiles que puedan ser comunes a las personas con síndrome de Down? ¿Cuál es su evolución a lo largo de la vida, cada vez más prolongada? ¿Cómo se relacionan la genética y el ambiente?

El presente tratado da respuesta a estas preguntas, centrándose exclusivamente en la organización cerebral y en las funciones que atañen a los atributos superiores de la vida humana:

- el conocimiento
- la afectividad
- la memoria y el aprendizaje
- la comunicación
- la conducta
- la mente

Sus páginas explican y responden a estas cuestiones, basándose en el conocimiento cada vez más profundo de la neurociencia y de la psicología. Asumen un riesgo evidente: la generalización. Porque nada hay tan impredecible en nuestra biología como el resultado de la actividad del material genético en su interacción con las fuerzas del ambiente. Los perfiles y tendencias que esta obra señala se encuentran basados en evidencias propias y ajenas, bien contrastadas por la literatura científica.

Los autores mantienen diariamente estrecho contacto con la realidad del síndrome de Down desde sus respectivas responsabilidades y vivencias, lo que les permite contemplar con realismo las debilidades y las fortalezas. Por este motivo, a la exposición explícita de los problemas acompañan en esta obra las soluciones que la experiencia cotidiana ha mostrado tener eficacia.

Jesús Flórez *es Doctor en Medicina y Cirugía, y en Farmacología. Catedrático de Farmacología (retirado) en la Universidad de Cantabria. Presidente de la Fundación Iberoamericana Down21 y asesor científico de la Fundación Síndrome de Down de Cantabria. Dirige la "Revista Síndrome de Down", la revista "Síndrome de Down: Vida adulta" y el portal de internet www Down21.org.*

Beatriz Garvía *es Licenciada en Psicología, especialista en Psicología Clínica y especialista en Psicoterapia. Trabaja como psicóloga clínica en la Fundación Catalana Síndrome de Down y coordina el Servicio de Atención Terapéutica. Es componente del grupo de trabajo "Psicología y Discapacidad" del Colegio de Psicólogos de Cataluña.*

Roser Fernández-Olaria *es Doctora en Psicología y Especialista en Neuropsicología Clínica y en Alteraciones del Lenguaje y la Audición. Trabaja en la Fundación Aura de Barcelona, como responsable del Departamento de Neuropsicología y del Programa de Comunicación Eficaz, y participa en el programa de Preparación Laboral y de Formación.*

Con la colaboración de:

CIENCIAS DE LA EDUCACIÓN PREESCOLAR Y ESPECIAL
General Pardiñas, 95 • 28006 Madrid (España)
Tel.: 91 562 65 24 · 91 564 03 54 · 717 77 95 95
clientes@editorialcepe.es • editorialcepe.es

9 788416 941445

editorialcepe.es