

La atención temprana en el síndrome de Down: bases neurobiológicas

Jesús Flórez

RESUMEN

Las propiedades plásticas del cerebro contribuyen de manera decisiva a: promover su desarrollo y mantener su función a todo lo largo de nuestra existencia; ser modulado y modificado por las influencias ambientales; recibir, almacenar y evocar la información; compensar o corregir, en grado variable, la pérdida ocasionada por una lesión. La plasticidad es, por tanto, la propiedad que permite que la genética sea corregida y rectificada por la experiencia vital de cada individuo. Esta propiedad, sin embargo, tiene unos límites que están impuestos, en condiciones normales, por la propia naturaleza del sistema nervioso, y en condiciones patológicas, por el grado, la naturaleza y la extensión de la lesión que haya padecido. El síndrome de Down implica una nueva realidad. Es un cerebro mediatizado por unas alteraciones de origen génico que constriñen su pleno desarrollo y función. Por su difusa presencia a lo largo y a lo ancho de las estructuras cerebrales, quedan afectados en mayor o menor grado variados sistemas implicados en funciones distintas: lo motórico, lo sensorial, lo verbal, determinados aspectos relacionados con lo cognitivo y con lo adaptativo. La atención temprana aplicada a los niños con síndrome de Down tiene el objetivo de aprovechar la neuroplasticidad para activar y promover las estructuras que han nacido o que se han de desarrollar de un modo deficiente. Pero el experto en atención temprana ha de atender al individuo en su conjunto, tratando de conseguir el desarrollo más equilibrado posible. Debe saber que la plasticidad funciona pero que tiene un límite, y que es contraproducente tratar de superarlo a costa de un desequilibrio en el desarrollo de toda la propia persona en su conjunto, y de la unidad en la que esa persona se encuentra: la familia. Debe saber que el exceso de estímulos, o el desorden en su aplicación, provocan confusión en los sistemas. Por último, en el síndrome de Down no sólo hay problemas biológicos en las etapas de formación y desarrollo del cerebro: los sigue habiendo a lo largo de la vida. Por eso, ya no sólo hablamos de atención temprana sino de atención permanente.

La plasticidad del sistema nervioso central

Concepto, formas y expresión

Todo el concepto y la estrategia de la atención temprana se basa en una propiedad fundamental de los seres humanos: la plasticidad de su sistema nervioso que denominaremos *neuroplasticidad*.

La neuroplasticidad se define como la capacidad que tiene el sistema nervioso para responder y, sobre todo, para adaptarse a las modificaciones que sobrevienen en su entorno, sean cambios intrínsecos a su propio desarro-

llo, o cambios ambientales en el ambiente, incluidos los que poseen un carácter agresivo. Como sistema dispuesto y preparado para recibir toda la información sensorial, procesarla e integrarla, y como sistema capaz de generar respuestas y ejecutar funciones, la plasticidad del sistema nervioso le permite adaptarse a las circunstancias que varían en uno u otro sentido. La neuroplasticidad del cerebro, pues, se mide por su capacidad adaptativa, es decir, su capacidad para modificar su propia estructura, organización y funcionamiento.

Tanto durante el desarrollo como durante el envejecimiento se producen cambios en la organización del sistema nervioso central (SNC). Además, maniobras con particular exi-

J. Flórez es catedrático de Farmacología en la Universidad de Cantabria, Santander, España. Correo-e: florezj@unican.es

gencia (como puede ser el ejercicio continuado, la práctica intensa, o las necesidades propias del día a día) provocan modificaciones en el SNC que influyen en el aprendizaje y en la memoria.

También los sucesos traumáticos que lesionan el SNC y se acompañan de privación o desafuerenciación sensorial inducen cambios plásticos en su área correspondiente, y en la de otras áreas corticales, que pueden adoptar las siguientes formas: (1) La adaptación de un área homóloga (p. ej., en el hemisferio contralateral). (2) La asignación de otra área de función distinta: sustitución transmodal. (3) La expansión del área cerebral. (4) La nueva asignación compensatoria de procesos neurocognitivos (p. ej., recordar trayectorias mediante verbalización).

La capacidad adaptativa propia de la neuroplasticidad puede expresarse a niveles múltiples, desde los más básicos y fundamentales hasta los más globales:

- genes y su transcripción
- modificación de moléculas
- sinapsis
- neuronas
- redes y sistemas neuronales
- el SNC en su conjunto

El análisis de la plasticidad puede realizarse en cada uno de estos niveles si se utilizan las técnicas correspondientes. Pero en último término, lo que nos interesará será comprobar la consecuencia funcional de esos cambios adaptativos: cómo se desarrolla la función servida por una determinada área o sistema neural del cerebro.

En términos generales, se suele diferenciar la plasticidad fisiológica de la plasticidad morfológica. La *plasticidad fisiológica* refleja los cambios ocasionados en las propiedades de las respuestas de las neuronas y sus conexiones. La *plasticidad anatómica* implica cambios en la estructura de la neurona y el neuropilo: número de neuronas, tamaño de sus arborizaciones, número de sinapsis, etc. Obviamente, ambos tipos de plasticidad no son contrapuestos: pueden aparecer conjuntamente o pueden hacerlo de forma separada; es decir, puede demostrarse la plasticidad fisiológica (p. ej., como aumento de la eficacia sináptica) sin que se demuestre plasticidad anatómica (p. ej., no hay cambio alguno estructural).

Huelga decir que neuroplasticidad muestra su doble cara, en cuanto que la adaptación, el cambio en la función o en la estructura, aparece tanto en sentido positivo como negativo.

Cabe hablar de un patrón temporal en la

sucesión de cambios que observamos como respuesta de las estructuras nerviosas ante un suceso estimulante. Inicialmente, puede ser un simple fenómeno fisiológico (p. ej., mayor número de moléculas transmisoras liberadas en una sinapsis, mayor número de descargas de la neurona). Pero si el estímulo persiste y la activación se consolida, aparecen ya cambios estructurales que refuerzan los anteriores (p. ej., mayor número de sinapsis). Esto permite distinguir, en función del tiempo transcurrido, entre:

- cambios rápidos o inmediatos (segundos a horas)
- cambios retardados o diferidos (días a meses)

Los inmediatos son fundamentalmente de tipo fisiológico; los retardados son principalmente anatómicos: brotes sinápticos nuevos, desarrollo de ramificaciones, etc.

En definitiva, el término de plasticidad neuronal va íntimamente asociado al de cambio en el estado funcional de la neurona (fisiológico, morfológico). Desde ese punto de vista, podríamos establecer un análisis comparado entre los cambios que observamos en una neurona conforme se va desarrollando en las fases propias del desarrollo cerebral, y los cambios que observamos cuando la neurona recibe una influencia que la invita a sufrir una modificación. Y hay una situación muy particular que es la que en esta ocasión más nos concierne: ¿Qué ocurre cuando una neurona en fase de desarrollo empieza a recibir influencias específicas en forma de bombardeo especializado?

El desarrollo

A lo largo del desarrollo del cerebro humano, su crecimiento comprende dos grandes procesos:

- crecimiento
- desarrollo

El crecimiento consiste en el aumento del número de células -tanto neuronas como neuroglía- hasta alcanzar el número propio de la especie. Esto se consigue mediante procesos de división celular que origina la multiplicación de las neuronas. Es un fenómeno de *hiperplasia* que está determinado básicamente por la dotación genética del individuo. Pero el desarrollo exige también que las neuronas vayan convirtiéndose, además, en unidades maduras y funcionantes, lo que implica crecer y dotarse de sus constituyentes fundamentales -proteí-

nas y lípidos- en cantidad suficiente para conseguir el desarrollo de todos los componentes y estructuras celulares: la *hipertrofia*; los dos fenómenos esenciales van a ser:

- la formación de sinapsis o sinaptogénesis
- la mielinización

1. 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 axon o cilindroeje. Sobreviene un aumento de la arborización dendrítica y de la densidad axónica. Los axones crecen y se alargan hasta que encuentran sus membranas diana en donde formarán las sinapsis. La membrana diana puede estar en el soma celular, en la dendrita o en el axon 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 puede ejercer su efecto excitador o inhibitorio sobre la membrana postsináptica.

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 axon se prolongue; hace falta que contacte con su célula diana y establezca la sinapsis. Ello significa que el axon ha de "abrirse camino" merced a su *cono de crecimiento*, 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 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 moléculas que poseen una estructura química concreta: los neurotransmisores y los factores trófi-

cos. Estas moléculas encuentran en la membrana de la neurona postsináptica a otras moléculas con las que establecen un particular vínculo, y las llamamos "moléculas receptoras" o simplemente **receptores**. Se ha dicho que neurotransmisor y receptor se comportan como llave y cerradura por su especificidad. 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.

2. La transmisión de naturaleza glutamatérgica

En el establecimiento y reforzamiento de sinapsis intervienen, entre otros, mecanismos reforzadores derivados de la acción de un particular neurotransmisor de carácter activador, el ácido



Beatriz y Teresa

glutámico, que va a actuar a través de sus receptores específicos AMPA y NMDA. La activación normal de una vía aferente libera ácido glutámico en cantidad moderada, capaz de estimular exclusivamente el receptor AMPA asociado a un canal de Na^+ , originando así una breve despolarización. En cambio, el receptor glutamatérgico NMDA no contribuye a la respuesta porque el canal a él asociado permanece cerrado al estar bloqueado por iones Mg^{2+} . Sin embargo, cuando el estímulo es muy intenso el número de receptores AMPA activados aumenta, la despolarización es mucho más intensa y alcanza el valor necesario para vencer el bloqueo de Mg^{2+} al desplazar a estos iones de su asociación al receptor-canal NMDA: el canal queda libre para que fluya un gran número de iones Ca^{2+} . Es decir, los receptores NMDA son plenamente activos sólo cuando se ensambla la combinación de un determinado voltaje y de un determinado mediador. Además, activa también los receptores glutamatérgicos de naturaleza metabotropa asociados a fosfolipasa C, la cual hidroliza fosfoinosítidos para generar inositol-trifosfato y movilizar más Ca^{2+} , y diacilglicerol del que provendrá el ácido araquidónico para formar eicosanoides.

Esta irrupción de Ca^{2+} en la estructura postsináptica va a desencadenar una cascada de reacciones neuroquímicas de gran trascendencia. Pues bien, algunos de estos pasos acompañan también a la génesis de ciertas formas de memoria. El aumento de Ca^{2+} inducido por la activación de receptores NMDA activa diversas quinasas: la PKA, la PKC, una de las quinasas dependientes de Ca/calmodulina (CaMKII), y

tirosín-quinasa. La CaMKII es particularmente importante porque, una vez activada por el Ca^{2+} , permanece en este estado aun cuando el nivel del ion disminuya. La inhibición de estas quinasas mediante diversas sustancias, particularmente de la PKC y de la CaMKII, perturba en el animal de experimentación la formación y/o consolidación de memoria, como ha sido demostrado en múltiples modelos y muy particularmente en la memoria de tipo espacial.

Las quinasas mencionadas van a fosforilar proteínas; pero, como se ha explicado anteriormente, parte de los procesos de fosforilación van a tener lugar en el núcleo provocando la activación de factores de transcripción, la activación de genes de acción inmediata y la ulterior codificación de nuevas proteínas (algunos de las cuales son también factores de transcripción). Es evidente que la consolidación duradera de la sinapsis exige la síntesis de unas proteínas y la inhibición de otras; es así como se instauran procesos de largo alcance que van a permitir la modificación estable y permanente de diversos elementos de la sinapsis situados tanto pre como postsinápticamente. Como uno de estos procesos es el incremento pertinaz de liberación de glutamato, deben existir mecanismos que, iniciados en el compartimento postsináptico, terminen por actuar retrógradamente en la terminación presináptica facilitando dicha liberación.

Existen correlatos funcionales de estos procesos de largo alcance, como son los fenómenos de potenciación e inhibición de larga duración (o a largo plazo), conocidos con las siglas LTP y LTD, respectivamente. Tales fenómenos modulan positiva o negativamente la intensidad de la transmisión sináptica, y van a servir no sólo para dar base funcional a la actividad fisiológica interneuronal sino para reforzar el establecimiento, conservación y permanencia de las conexiones sinápticas.

3. Maduración cerebral, estimulación y experiencia

Entre los rasgos más sobresalientes del SNC destaca la exquisita precisión de su ingente número de conexiones. Esta 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.

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. 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.

4. 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 la glía; 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.

La neurogénesis

Hasta hace unos años se aceptaba que el único mecanismo por el que el SNC se podía reparar consistía en la producción de nuevos brotes en los terminales axónicos, o mediante cambios en la interacción del neurotransmisor con su receptor, o por reorganización de las sinapsis. Pero 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.

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. 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 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.

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 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



María

de crecimiento axónico. Entre tales moléculas se encuentran diversos factores neurotróficos y otras proteínas.

Datos experimentales: el enriquecimiento ambiental

Así como los experimentos de privación sensorial (visual, auditiva, etc.) y nutricional provocan cambios degenerativos en el neurodesarrollo y procesos de readaptación de circuitos y conexiones neurales, los experimentos de estimulación demuestran la promoción del neurodesarrollo. Hemos visto que los sistemas cerebrales responsables de la percepción sensorial tienen una maduración temprana, mientras que los responsables de la integración de la información, es decir, los sistemas metacognitivos cuya actividad se centraliza en la corteza prefrontal, como área de asociación terciaria, son de maduración más tardía. Sin embargo, están expuestos igualmente a la influencia de la experiencia e incluso pueden ser más sensibles a ella que los sistemas sensoriomotores. Como ya se ha dicho, el

aprendizaje y la experiencia provocan modificaciones cerebrales tanto neuroquímicas como neuromorfológicas, refuerzan los contactos sinápticos ya existentes y favorecen la formación de nuevos contactos entre las células.

Son muchos los modelos experimentales que se han utilizado para valorar la influencia de las modificaciones del ambiente sobre el desarrollo cognitivo. Quizá uno de los que alcanza resultados más sorprendentes es el modelo de *enriquecimiento ambiental*. En este modelo, los animales (generalmente roedores: ratas y, menos frecuentemente, ratones) son estabulados en jaulas más grandes lo habitual, y en mayor número por jaula. En las jaulas se colocan juguetes que se van cambiando, de formas y colores variados. Se incluyen escaleras, ruedas giratorias, y se plantean dificultades para el acceso a la comida que también puede ser varias en textura y sabor. Los animales que han sido sometidos a este tipo de estimulación durante periodos variados de tiempo (generalmente, 1 o 2 meses después del destete) presentan diferencias sustanciales frente a sus compañeros estabulados en condiciones estándar: realizan mejor las pruebas que requieren un aprendizaje complejo, son más competentes en las pruebas que evalúan la memoria visoespacial y la memoria a corto plazo, e incluso pueden mostrar signos más tardíos de envejecimiento. Estos resultados de carácter cognitivo se acompañan de modificaciones neuroanatómicas, como son: el aumento de grosor de la corteza cerebral, el incremento en el número de las espinas dendríticas y el aumento en el número y tamaño de las sinapsis, y el aumento del proceso de neurogénesis arriba descrito. A nivel neuroquímico, se aprecia un incremento en la expresión de numerosos genes que tienen que ver con el desarrollo neuronal, y modificaciones en el funcionamiento de las vías de señalización intraneuronal que son activadas en respuesta a estímulos neuroquímicos diversos.

Pero no es sólo la estimulación ambiental la que puede originar modificaciones perdurables en el neurodesarrollo. Estimulaciones más sutiles como es la *estimulación táctil postnatal*, mantenida de modo suave y permanente durante un cierto tiempo después del nacimiento (manipulación táctil consistente) ejerce efectos beneficiosos en forma de una menor reactividad emocional, menos tendencia al estrés, mayor capacidad de aprendizaje en situaciones emocionales. Mientras que cuando la estimulación es "inconsistente" porque las maniobras táctiles han sido irregulares en su forma y frecuencia, los animales presentan mayor reactividad emocional y ven reducida su capacidad para ciertos aprendizajes. Igualmen-

te, se ha comprobado experimentalmente que el favorecimiento del *vínculo* de la madre con su prole ejerce efectos beneficiosos sobre la cromatina nuclear, que redundan a largo plazo en la activación de genes y la producción de sus correspondientes productos.

De lo expuesto se desprende que el ambiente es capaz de modificar la función y la estructura cerebral, de forma que la experiencia tiene consecuencias en diferentes niveles de integración más o menos perdurables. Esto es especialmente cierto durante las primeras etapas de la vida en las que el desarrollo cerebral en las que la experiencia tiene una importancia mayor, si cabe, ya que no sólo facilita patrones. Pero no siempre la modificación de una función se acompaña de modificación de la estructura, y esto conviene tenerlo muy presente sobre todo cuando el cerebro se encuentra sometido a perturbaciones incisivas y constantes que dificultan la expresión de los procesos adaptativos en toda plenitud.

La intervención temprana en el síndrome de Down

¿De qué realidad partimos?

Hemos podido comprender cómo, en la base del desarrollo del SNC y de la expresión física de todas sus funciones, se encuentra la propiedad de la neuroplasticidad. Es una propiedad sustancial que a lo largo de toda la vida, y con intensidad diferente según las etapas, va a modular muy significativamente la impronta ejercida por el programa genético de cada individuo.

Pero no es lo mismo partir de un sustrato neural, que se va desarrollando conforme a programas y patrones firmemente establecidos en el curso de la evolución, que de un sustrato neural sometido desde su inicio al desequilibrio derivado de la sobredosis de genes de todo un cromosoma, en nuestro caso el 21.

Existen numerosos trabajos sobre el modo en que la privación sensorial de una determinada modalidad puede ser parcialmente compensada mediante el desarrollo vicariante de áreas cerebrales que corresponden a otra modalidad. Y cómo la estimulación sistemáticamente aplicada de una concreta función puede activar áreas anteriormente silenciosas que ayudan a restablecer la función, al menos parcialmente.

Pero el problema al que nos enfrentamos en el síndrome de Down es bastante más complejo, por tres motivos fundamentales:

a) La lesión o perturbación cerebral no queda circunscrita a un territorio sino que es difusa, aunque puede predominar más en unos territorios cerebrales que en otros. Esto significa que no afecta de manera exclusiva a una función, sino a muchas; y tanto más cuanto más una función dependa de la activación coordinada de varias áreas cerebrales.

b) A la hora de promover la restauración funcional con nuestros sistemas de estimulación, actuamos sobre un terreno genéticamente infradotado. Es decir, si, como ya hemos explicado, la respuesta adaptativa de una neurona como elemento clave de su plasticidad incluye el desencadenamiento de una cascada de reacciones moleculares entre las que se incluye la activación de genes neuronales, muchas de estas reacciones se encuentran comprometidas por la trisomía. Es decir, partimos de un terreno infradotado.

c) La trisomía persiste a lo largo de la vida; y la del cromosoma 21 conlleva la producción de elementos, o la perturbación en la sucesión de determinadas vías bioquímicas, que terminan por producir elementos neurotóxicos a lo largo de la vida de la persona.

No es mi intención poner en tela de juicio el valor que tienen los programas de Atención Temprana para la crianza global de un bebé con síndrome de Down. Mi experiencia personal directa -tanto próxima como remota- y, sobre todo, la experiencia de muchos expertos indican los ricos beneficios que la Atención Temprana reporta a los niños con síndrome de Down. Lo que deseo analizar es cuántos de estos beneficios son el fruto directo de la estimulación motora, sensorial y cognitiva que influye sobre el cerebro, y cuántos son el fruto indirecto del ambiente que un buen programa de Atención Temprana genera en esa unidad funcional que constituye el recién nacido con su familia y el entorno. Quizá sea el momento de recordar que los programas recomendados aquí y allá a las familias de niños con síndrome de Down, con mayor o menor presión, no es uno solo sino varios. Y que en algunos, la insistencia por aplicar ejercicios agotadores, omnipresentes y omnicomprendivos de ejercicio físico y estimulación sensorial es tal que acorrala a los padres y los acongoja en su deseo de ofrecer al hijo todo lo que les dicen que es necesario.

Quizá sea éste el momento de preguntarse: ¿Hay una relación lineal entre estímulo físico y sensorial y desarrollo neuronal? ¿Es posible alcanzar un techo de rendimiento máximo, a

partir del cual el incremento de estímulo sea contraproducente y provoque un declive en el resultado global? ¿Es comparable la respuesta neuronal de un cerebro sano a lo que puede conseguirse en un cerebro genéticamente alterado?

El cerebro en el feto y recién nacido con síndrome de Down

Quizá el mensaje más directo y más definitivo nos lo puede dar una sencilla neurona obtenida de la corteza cerebral de un feto con síndrome de Down, mantenida en cultivo y dejada que se desarrolle espontáneamente a lo largo de los días. Cuando una neurona normal es así mantenida, rápidamente se diferencia y desarrolla sus prolongaciones para conectar con otras neuronas próximas a ella al menos durante 14 días. Pero si la neurona fetal proviene de un cerebro con síndrome de Down, al cabo de 7 días inicia un proceso de degeneración y muerte neuronal. La neurona síndrome de Down muestra signos de debilidad, su programación no le permite mantenerse viva durante el mismo tiempo que la neurona normal.

El análisis neuroquímico sistemático que se está realizando en cerebros fetales con síndrome de Down demuestra lo siguiente:

a) Algunas proteínas que derivan de genes del cromosoma 21 están en concentración elevada como corresponde al exceso de dosis génica. En cambio, otras que derivan también de genes del cromosoma 21 están en concentraciones normales, y otras lo están en concentraciones disminuidas.

b) Algunas proteínas cerebrales cuya síntesis no depende directamente de genes del cromosoma 21 también pueden estar en concentraciones anómalas por exceso o por defecto.

c) Esta disregulación o desequilibrio se aprecia en proteínas que intervienen en importantes procesos de la neurogénesis y la sinaptogénesis, como son:

- la síntesis de factores de transcripción
- proteínas que intervienen en el intercambio de señales entre neuronas
- proteínas que conforman el esqueleto de la neurona
- proteínas que regulan los procesos de oxidación neuronal
- proteínas que guían el cono sináptico de un axón

Vemos, en definitiva, una debilidad intrínseca en la neurona durante el período fetal. Se ha

dicho, sin embargo, que en el momento del nacimiento no hay grandes diferencias entre el cerebro del recién nacido sin y con síndrome de Down, ni por el número de neuronas ni por el número de espinas o de sinapsis. Y ciertamente, cuando uno evalúa las funciones psicomotoras de un recién nacido con síndrome de Down obtiene con frecuencia coeficientes de desarrollo que son normales o están muy próximos a la normalidad. No siempre es así, porque sabemos muy bien la gran dispersión de valores que existe entre los individuos con síndrome de Down. Pero, en cualquier caso, esto significa que, pese al desequilibrio proteico cerebral generado por la trisomía, se mantienen los mecanismos básicos de neurogénesis cerebral lo suficientemente bien como para conformar el marco funcional del desarrollo.

Ahora bien, tan pronto como el cerebro es sometido a la intensa estimulación ambiental que debe poner en juego toda la maquinaria arriba señalada para recibir estímulos y responder a ellos en forma de crecimiento del soma neuronal y de sus prolongaciones, de establecimiento y consolidación de las conexiones sinápticas y de la mielinización, sobreviene el relativo fracaso de las neuronas. Su maquinaria, cuyo funcionamiento y capacidad de reserva depende tan directamente de la programación génica, muestra signos de relativa incapacidad. Es entonces cuando, ya en los primeros meses tras el nacimiento, empezamos a observar desviaciones cada vez más claras en la longitud de las prolongaciones dendríticas, en el número de espinas, en las sinapsis establecidas. Paralelamente, los tests de desarrollo nos muestran cifras más bajas, incrementos del tiempo necesario para alcanzar los diversos hitos del desarrollo.

La gran pregunta que nos hacemos es: ¿puede ser todo esto corregido mediante la apropiada y pertinente estimulación? Si atendemos a los reclamos de algunos de los programas de neurodesarrollo propuestos en diversas páginas de Internet, da la impresión de que todo es corregible, que es cuestión de aplicar con la suficiente intensidad y constancia la estimulación apropiada a cada déficit, y nuestro personajito con síndrome de Down se normaliza.

Es cierto que la práctica de programas activos y bien contruidos de Atención Temprana consigue recuperar funciones, mejorar sustancialmente la iniciación y el desarrollo de los procesos cognitivos, mejorar el lenguaje, etc. Es decir, la acción educativa firme, constante, inteligente, activa ese cerebro pese a las trabas que tiene, y le hace utilizar sus recursos de neuroplasticidad.

Pero debo exponer que esta buena respuesta no es completa, y ahí es donde yerran quienes ofrecen soluciones milagrosas a sus programas de estimulación y crean falsas expectativas que, desgraciadamente, a veces cuestan mucho dinero y un exagerado esfuerzo para las familias. Podemos mejorar y mejoramos ciertas funciones más asequibles, pero es imposible conseguir el pleno restablecimiento de todas las áreas que en mayor o menor grado se ven afectadas por la trisomía. El problema es mayor cuando se trata de áreas de integración, es decir, de aquellas áreas que no reciben directa y primariamente los estímulos sensoriales modales, sino que integran de forma secundaria o terciaria la información plurimodal.

¿Qué nos dicen los modelos animales de síndrome de Down?

Nosotros hemos abordado directamente esta cuestión en uno de los modelos animales de síndrome de Down más mundialmente reconocido y utilizado, el ratón Ts65Dn. Es un ratón que tiene trisomía parcial del cromosoma 16, un cromosoma que contiene una larga secuencia de genes ortólogos del cromosoma 21 humano, concretamente desde la región cercana al conjunto de genes *Gabpa/App* hasta *Znf295*. Sometimos a diversos grupos de ratoncitos recién destetados, tanto trisómicos como sus hermanos normales, a una etapa de enriquecimiento ambiental tal como la que he descrito anteriormente durante un periodo de 6 semanas. Terminado el período de enriquecimiento, analizamos su capacidad de aprendizaje en diversos tests, entre los que predominó el test del laberinto acuático de Morris, que consiste básicamente en aprender a reconocer la presencia de una plataforma sumergida en un tanque de agua, que permanece invisible. Algunos de estos ratones fueron después sacrificados para analizar su cerebro y contar las dendritas y espinas de las neuronas piramidales de un área de la corteza cerebral.

Pudimos comprobar que el enriquecimiento ambiental mejoró parcialmente el aprendizaje visoespecial en las hembras trisómicas, no así en los machos trisómicos en los que incluso empeoró su aprendizaje. Cuando en un trabajo posterior analizamos qué factores pudieron influir en la mala respuesta de los machos trisómicos, observamos que el enriquecimiento ambiental en una colonia grande, como es lo habitual, les producía una situación estresante manifestada por el aumento de corticosterona, y una situación como de

indefensión que probablemente interfería en su tarea de aprendizaje. Y esto no ocurría en los ratones normales. Cuando analizamos después el cerebro de las hembras que habían mejorado parcialmente su aprendizaje mediante el enriquecimiento ambiental, y lo comparamos con el de sus hermanas controles, comprobamos que el aprendizaje en las controles había hecho aumentar el número de espinas de manera significativa; no así en las hembras trisómicas.

A la hora de interpretar estos resultados, indudablemente hemos de señalar que los seres humanos no nos comportamos de la misma manera que los ratones por lo que se refiere a los condicionamientos de sexo, y que no es lo mismo el enriquecimiento ambiental que un programa de Atención Temprana. Sin embargo los resultados nos clarifican algunos aspectos.

a) Es cierto que el enriquecimiento ambiental fue aplicado indiscriminadamente. Pero yo me pregunto cuántas de nuestras acciones de intervención no son aplicadas de manera indiscriminada, no ajustadas a las cualidades y posibilidades del niño, en un exceso de estimulación que puede resultar contraproducente. Nuestros experimentos nos indican claramente que lo que puede ser beneficioso para un grupo no lo es para otro

b) La trisomía introdujo un factor de debilidad y de inestabilidad en la respuesta a la acción estimuladora. Porque tanto la parcialidad en la respuesta positiva de las hembras a la estimulación como el perjuicio ocasionado en los machos estuvo condicionado por el factor genético.

c) Como ya habíamos explicado anteriormente, la técnica del enriquecimiento ambiental aplicada a roedores ocasiona de manera constante una estimulación de la respuesta funcional (mejora de aprendizajes), que se acompaña de incrementos en los parámetros estructurales de la corteza cerebral; cambios estructurales que sirven para consolidar esa función. Lo comprobamos en nuestros experimentos realizados en ratones normales. No así en las ratonas trisómicas en las que el enriquecimiento mejoró el aprendizaje pero no el número de espinas dendríticas. Esto demuestra algo que habíamos ya anunciado: las técnicas de intervención y de estimulación pueden mejorar la función sin que necesariamente lleguen a mejorar en términos visibles las estructuras; puede fallar este factor de consolidación. Estamos en presencia de plasti-

cidad fisiológica, pero no hemos llegado a demostrar la plasticidad morfológica. Es preciso señalar, además, que se han encontrado alteraciones en los procesos de LTP y LTD de las neuronas hipocámpicas en este modelo de ratón. Se ha propuesto que estos trastornos fisiológicos sean los responsables de un pobre modelaje en la organización estructural a largo plazo de las diversas redes neuronales.

Al margen de los experimentos sobre los efectos de la estimulación, hemos analizado también en estos ratones trisómicos el fenómeno de la neurogénesis que, como recordarán, subsiste y se mantiene en las etapas postnatales. Queríamos saber si aparecía este fenómeno también en los ratones trisómicos. La buena noticia es que existe neurogénesis en el hipocampo de dichos ratones, lo que significa que la alteración genética no la afecta al menos durante una parte sustancial de la vida. Como ya dijimos, este proceso puede contribuir a mantener y renovar estructuras cerebrales que participan en los mecanismos de la memoria y el aprendizaje.

Resumen y conclusiones

Las propiedades plásticas del SNC contribuyen de manera decisiva a:

- promover su desarrollo y mantener su función a todo lo largo de nuestra existencia
- ser modulado y modificado por la influencia ambiental presente en cada etapa o circunstancia
- recibir, almacenar y evocar la información
- ser reparado y recuperar la función, en grado variable, tras un evento lesivo
- compensar o corregir, en grado variable, la pérdida ocasionada por una lesión

La plasticidad es, por tanto, la propiedad que permite que la genética sea invadida, corregida, rectificada por la experiencia vital de cada individuo.

Esta propiedad, sin embargo, tiene unos límites que están impuestos, en condiciones normales, por la propia naturaleza del sistema nervioso, y en condiciones patológicas, por el grado, la naturaleza y la extensión de la lesión que haya padecido.

El objetivo final de la acción educativa sobre un ser humano es conseguir un ser equilibrado. Sin duda, la ejercitación de una determinada habilidad o tarea promueve el desarrollo y función de las estructuras cerebrales que sirven a

la ejecución de esa tarea. En eso se basa la formación de un especialista: músico, gimnasta, pintor o analista de sistemas.

El síndrome de Down implica una nueva realidad. Es un cerebro mediatizado por unas alteraciones de origen génico que limitan o constriñen su pleno desarrollo y función. Por su difusa presencia a lo largo y a lo ancho de las estructuras cerebrales, quedan afectados en mayor o menor grado variados sistemas implicados en funciones distintas: lo motórico, lo sensorial, lo verbal, determinados aspectos relacionados con lo cognitivo, con lo adaptativo.

La atención temprana aplicada a los niños con síndrome de Down tiene el objetivo claro de aprovechar las neuroplasticidad para activar y promover las estructuras que han nacido o que se han de desarrollar de un modo deficiente. Tratamos de ejercer una fuerza impulsora contra algo que se resiste, por su propia limitación génica, a ser activado y reparado. Algo que, además, se encuentre disperso y que nos obligue a actuar desde distintos frentes.

Esa es una de las dificultades: el experto en

atención temprana ha de atender al individuo en su conjunto, tratando de conseguir el desarrollo más equilibrado posible. Debe saber que la plasticidad funciona pero que tiene un límite, y que es contraproducente tratar de superarlo a costa de un desequilibrio en el desarrollo de toda la propia persona en su conjunto, y de la unidad en la que esa persona se encuentra: la familia. Debe saber que el exceso de estímulos, o el desorden en su aplicación, provocan confusión en los sistemas.

La atención temprana ha demostrado ser eficaz. Pero no tengamos una visión simplista de su eficacia. Pedimos rigor en los conocimientos, pericia en su aplicación, capacidad de previsión sobre la ruta que ese niño va a seguir y sobre el proyecto de vida que deseamos que alcance.

Por último, no olvidemos que en el síndrome de Down no sólo hay problemas biológicos en las etapas de formación y desarrollo del SNC. Los sigue habiendo a lo largo de la vida. Por eso, ya no hablamos tanto de atención temprana como de atención permanente.

Bibliografía

Bavelier D, Neville H. Neuroplasticity, Developmental. En: Ramachandran VS (ed). Encyclopedia of the Human Brain, vol 3. New York, Academic Press 2002, p. 561-578.

Busciglio J, Yankner BA. Apoptosis and increased generation of reactive oxygen species in Down's syndrome neurons in vivo. Nature 1995; 378: 776-779.

Candel I (dir). Atención Temprana. Niños con síndrome de Down y otros problemas del desarrollo. Madrid, FEISD 2003.

Dierssen M, Benavides-Piccione R, Martínez-Cué C, Estivill X, Flórez J, Lestón GN, DeFelipe J. Alterations of neocortical pyramidal cell phenotype in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome: effects of environmental enrichment. Cerebral Cortex 2003; 13: 758-764.

Dierssen M. Las bases neurobiológicas de la atención temprana. Rev Síndrome de Down 1994; 11: 3-9.

Engidawork E, Gulesserian T, Fountoulakis M, Lubec G. Aberrant protein expression in cerebral cortex of fetus with Down syndrome. Neuroscience 2003; 122: 145-154.

Engidawork E, Lubec G. Molecular changes in fetal Down syndrome brain. J Neurochem 2003; 84: 895-904.

Flórez J. Bases neuroquímicas de la mente. En: Genes, Cultura y Mente. Santander, Pub. Universidad de Cantabria 1999. p.

39-66.

Flórez J. Genes y cerebro en el síndrome de Down. En: http://www.down21.org/salud/neurobiologia/Genes_cerebr.htm

Galdzicki Z, Siarey RJ. Understanding mental retardation in Down's syndrome using trisomy 16 mouse models. Genes Brain Behav 2003; 2: 167-178.

Huttenlocher PR, Dabholkar As. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. J Comp Neurol 1997; 387: 167-178.

Lie DC, Song H, Colamarino SA, Ming G, Gage FH. Neurogenesis in the adult brain: new strategies for central nervous system diseases. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2004; 44: 399-421.

Martínez-Cué C, Baamonde C, Lumberras M, Paz J, Davisson MT, Schmidt C, Dierssen M, Flórez J. Differential effects of environmental enrichment on behavior and learning of male and female Ts65Dn mice, a model for Down syndrome. Behav Brain Res 2002; 134: 185-200.

Martínez-Cué C, Rueda N, García E, Davisson MT, Schmidt C, Flórez J. Behavioral, cognitive and biochemical responses to different environmental conditions in male Ts65Dn mice, a model of Down syndrome. Behav Brain Res 2005; 63: 174-185.

Meany MJ, Szyf M. Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity? Trends Neurosci 2005; 28: 456-463.

Ming G, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. Annu Rev Neurosci 2005; 28: 223-250.

Rampon C, Jiang CH, Dong H, Tang YP, Lockhart DJ, Schultz PG, Tsien JZ, Hu Y. Effects of environmental enrichment on gene expression on the brain. Proc Natl Acad Sci USA, 2000; 97: 12880-12884.

Röder B, Rösler F. Compensatory plasticity as a consequence of sensory loss. En: Calvert G, Spence C, Stein BE (eds). The Handbook of Multisensory Processes. Cambridge, MA, The MIT Press 2004, p.719-747.

Rosenzweig MR, Bennett EL. Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. Behav Brain Res 1996; 78: 57-65.

Rueda N, Mostany R, Pazos A, Flórez J, Martínez-Cué C. Cell proliferation is reduced in the dentate gyrus of aged but not young Ts65Dn mice, a model of Down syndrome. Neurosci Lett 2005; 380: 297-301.

Yusuf HKM, Islam K. Brain development. En: Ramachandran VS (ed). Encyclopedia of the Human Brain, vol 1. New York, Academic Press 2002, p. 493-507.