

# NEUROPLASTICIDAD DEL CEREBRO ADOLESCENTE, UNA SEGUNDA VENTANA DE OPORTUNIDADES

Doris Bula Anichiarico, MD<sup>1</sup>

Sasha González Rodríguez, MD<sup>2</sup>

Iliana Curiel Arismendy, MD<sup>3</sup>

Lilia Sánchez Aguilar, MD<sup>4</sup>

*“Estoy en edad de tropezar, de perder, de fracasar, de herir, de engañar, de humillar, dominar, vacilar, desordenar, errar. Pero sé que puedo aprender, descubrir, soñar, amar, creer, imaginar, avanzar, respetar, disfrutar, vencer, caminar, progresar, Y lo sé porque estoy en edad de cambiar”.*

(Estudiantes de Publicidad de la Universidad de Valladolid)

## INTRODUCCIÓN

En la segunda mitad del siglo XX, el interés en el desarrollo del cerebro aumentó rápidamente de la mano con los avances en técnicas de neuroimagen, lo que favoreció la investigación de los cambios de maduración en el cerebro humano.

Durante años se ha dicho que la primera ventana de oportunidad, para influir en el

neurodesarrollo era durante la primera infancia a través de la nutrición, la estimulación y la protección contra la violencia y otros riesgos, pero recientemente se ha sugerido que la adolescencia, en especial la temprana (entre 10-14 años) es la fase crítica del desarrollo; diversos estudios de resonancia magnética han demostrado que gran parte de la conectividad cerebral ya está en su lugar desde la infancia; sin embargo, las regiones que apoyan la función cognitiva como la memoria y la resolución de

1. Residente de Pediatría de tercer año. Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia

2. Residente de Pediatría de tercer año. Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia

3. Pediatra Magíster en Salud Pública. Investigadora CINPE, Docente Universidad del Norte. Presidente del Comité de Adolescencia de la Asociación Latinoamericana de Pediatría (ALAPE). Barranquilla, Colombia

4. Neuróloga Pediatra. Investigadora CINPE, Docente Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia



Una vez formadas, las neuronas inician la migración neuronal a su lugar de destino final. La mayoría de las neuronas corticales migran a sus destinos a lo largo de fibras gliales radiales especializadas. Varias sustancias desempeñan un papel en estas interacciones entre células, como las glicoproteínas, los ácidos grasos de cadena larga, el GABA y el glutamato. El momento en el cual se detiene la migración, aún es un tema de debate, pero los datos recientes indican que esto podría ser alrededor de las 30 semanas EPM.

Los errores en el proceso de migración neuronal o la organización cortical anormal se han relacionado con trastornos como la epilepsia, el autismo y la esquizofrenia, entre otros. Además, la exposición prenatal a medicamentos como el diazepam (un agonista del GABA), pueden alterar los patrones de migración.

El crecimiento axonal y dendrítico ocurre cuando las células han alcanzado su posición final. En el enrutamiento axonal hacia y desde la corteza, la placa secundaria desempeña un papel fundamental: funciona como una “sala de espera temporal” de las fibras aferentes que se originan en el tálamo, en el prosencéfalo basal, en los núcleos monoaminérgicos del tronco cerebral y en los hemisferios que se dirigen hacia un destino cortical. La placa secundaria es sensible a lesiones tales como la hipoxia y se relaciona con defectos motores y sensitivos.

El desarrollo dendrítico se acelera a partir del tercer trimestre de gestación para permanecer muy activo hasta el final del primer año posnatal. A partir de entonces, el crecimiento dendrítico de las neuronas corticales continúa hasta, aproximadamente, la edad de 5 años.

En paralelo al desarrollo dendrítico, aumenta el número de conexiones sinápticas. Las primeras sinapsis se encuentran en la médula espinal a las 8 semanas y en la corteza cerebral a las 9 a 10 semanas EPM. Después de la formación de la placa cortical, la densidad sináptica aumenta

constantemente, con una tasa de alrededor del 4% por semana, hasta las 24 a 26 semanas EPM.

La mielinización comienza en la médula espinal humana a las 12 semanas, en el telencéfalo alrededor de la semana 14 EPM. Durante el primer año después del término, se convierte en un proceso vigorosamente activo. A partir de entonces, la mielinización continúa a un ritmo más lento.

La muerte celular programada es un mecanismo altamente conservado filogenéticamente. Juega un papel fundamental en el control del número final de neuronas y células gliales. Los datos en humanos indican que la densidad sináptica cortical alcanza su punto máximo durante la infancia (la corteza visual y auditiva, a los 3 meses; la corteza prefrontal a los 15 meses y disminuye gradualmente hasta que los niveles adultos se alcanzan en la pubertad).

Tres características del desarrollo del cerebro son especialmente importantes en el contexto actual: primero, las células que recubren la zona subventricular incluyen células madre, que permanecen activas durante toda la vida y pueden producir células progenitoras neurales o gliales, que pueden migrar a la materia cerebral blanca o gris en la edad adulta; su papel es poco conocido, ya que parecen permanecer inactivas durante períodos prolongados, pero se pueden activar para producir neuronas o glía, especialmente después de una lesión. En segundo lugar, a nivel del giro dentado del hipocampo se generan células durante toda la vida, aunque esta producción disminuye con el envejecimiento y parecen jugar un papel en funciones como la memoria. Por último, las células dendríticas muestran una plasticidad notable en respuesta a la experiencia y pueden formar sinapsis en cuestión de horas, e incluso minutos, después de algunas experiencias.

Aunque a los 6 años el tamaño total del cerebro es aproximadamente el 90% de su tamaño adulto, este madura a lo largo de sus dos

dimensiones: materia gris y blanca. La materia gris se compone principalmente de cuerpos celulares neuronales que determinan su color, así como de dendritas, axones mielinizados y relativamente pocas células gliales que incluyen astroglia y oligodendrocitos. La materia blanca se compone principalmente de axones mielinizados (la mielina determina su color) y relativamente de pocos cuerpos celulares neuronales. La materia gris se encuentra en las regiones del cerebro que están implicadas en el control muscular y la percepción sensorial como ver y oír, en la memoria, las emociones, el habla, la toma de decisiones y el autocontrol. La materia blanca está compuesta por las fibras nerviosas mielinizadas o axones de las neuronas. Se encuentra en las estructuras centrales, como el tálamo y el hipotálamo, y entre el tronco encefálico y el cerebelo; permite la comunicación entre la materia gris y las otras partes del cuerpo, controla funciones como la temperatura, la presión arterial, el ritmo cardíaco y funciones como la memoria, el aprendizaje y la inteligencia.

En general, las regiones que involucran funciones primarias como los sistemas motor y sensorial maduran más temprano en comparación con las áreas de asociación de orden superior que integran estas funciones primarias. Este patrón de cambio indica que la corteza prefrontal es una de las últimas regiones del cerebro en madurar. En contraste con la materia gris, el volumen de materia blanca aumenta en un patrón más o menos lineal a lo largo del desarrollo y en la edad adulta.

Al examinar los cambios neuroanatómicos a lo largo del desarrollo, las regiones subcorticales a menudo son pasadas por alto, dentro de ellas los ganglios basales, un grupo de núcleos situados en la base de los hemisferios cerebrales, constituido por el Estriado (Caudado y Putamen), el *globus pallidus*, el núcleo subtalámico y la *sustancia nigra*. Los cambios en el desarrollo del volumen estructural dentro de los ganglios basales y las regiones prefrontales juegan un

papel importante durante la adolescencia. Estos procesos permiten el ajuste fino y el fortalecimiento de las conexiones entre las regiones prefrontales y subcorticales durante el aprendizaje, que pueden corresponder a un mayor control cognitivo (es decir, la capacidad para anular una respuesta inapropiada en favor de otra o para suprimir la atención de un atributo de estímulo irrelevante a favor de un estímulo relevante).

### **¿DE QUÉ MANERA LOS CAMBIOS NEURALES EN LAS REGIONES SUBCORTICALES (POR EJEMPLO, ACCUMBENS Y AMÍGDALA), ASOCIADOS CON LA BÚSQUEDA DE RECOMPENSAS Y LA EMOCIÓN, COINCIDEN CON EL DESARROLLO DE LAS REGIONES PREFRONTALES Y SE RELACIONAN CON LA IMPULSIVIDAD Y LAS CONDUCTAS DE RIESGO TAN CARACTERÍSTICAS DEL ADOLESCENTE?**

Los sistemas límbicos incluyen a la amígdala, los cuerpos mamilares, el hipotálamo, algunos núcleos del tálamo y el hipocampo, los cuales se dedican a vincular los estados de la emoción visceral con la cognición y el comportamiento; estos se desarrollan antes que las regiones prefrontales, por lo que el adolescente está más predispuesto debido a que las regiones límbicas están funcionalmente maduras en comparación con los niños, en quienes estos sistemas todavía están en desarrollo. Cabe anotar que existen grandes diferencias con los adultos, cuyos sistemas ya se encuentran maduros.

Los estudios con roedores y humanos de Murty y colaboradores (2016) han revelado evidencia de una maduración estructural continua del hipocampo y sus conexiones con la corteza prefrontal durante la adolescencia, con volúmenes de la porción anterior del hipocampo que alcanzan su punto máximo durante la mitad de la adolescencia y conectividad a la corteza

prefrontal a través del fascículo uncinado, un tracto de sustancia blanca que ha sido implicado en facilitar la memoria asociativa, que continúa desarrollándose durante la adolescencia y hasta la edad adulta.

La amígdala cerebral juega también un papel muy importante en el aprendizaje de las conductas emocionales; esta tiene conexiones estructurales recíprocas extensas con la corteza y las regiones subcorticales. Además de funcionar como un núcleo estructural (y funcional) de los circuitos neuronales, es única, ya que es una de las pocas regiones que tiene receptores de las hormonas sexuales. Se ha demostrado que los volúmenes de la amígdala cerebral aumentan, tanto en hombres como en mujeres (con predominio en niños), desde la infancia hasta la adolescencia temprana, alcanzando un máximo de 12 y 14 años para niños y niñas, respectivamente. Por lo tanto, el sexo parece modular la maduración adolescente de esta región cerebral y sugiere que las hormonas gonadales pueden influir en este proceso del desarrollo.

Dentro de los neurotransmisores involucrados en el proceso de maduración en curso en la adolescencia, está la dopamina. Estudios en animales (Padmanabhan y Luna, 2013; Wahlstrom y colaboradores, 2010) sugieren que durante la pubertad hay un pico en la disponibilidad de este neurotransmisor que apoya la motivación. Los axones dopaminérgicos crecen desde el cuerpo estriado hasta la corteza prefrontal, único caso conocido de crecimiento de axones a larga distancia durante la adolescencia.

### **LA ADOLESCENCIA: UNA VENTANA DE OPORTUNIDADES PARA OBTENER CONDUCTAS POSITIVAS**

La neuroplasticidad se refiere a la capacidad biológica inherentemente dinámica del sistema nervioso central (SNC) para madurar y cambiar estructural y funcionalmente, en respuesta a la experiencia y así adaptarse. El

cerebro adolescente alberga un repertorio de respuestas de neuroplasticidad que no se ven comúnmente en su contraparte adulta; esta característica le permite desarrollarse y adaptarse de forma incesante, de modo que, de la vulnerabilidad surgirá una oportunidad.

El adolescente tiene un aprendizaje especializado, altamente motivado en la búsqueda de recompensa (a menudo a corto plazo) y un interés particular en las relaciones sociales (jerarquías sociales y sexualidad, entre otros); aprende sobre sí mismo por ensayo error y requiere encontrar su lugar en las jerarquías sociales, lo que se convierte en la motivación principal de su comportamiento. Esto incluye una prominencia amplificada de emociones autoconscientes, que incluyen aceptación, pertenencia, admiración y respeto, así como una mayor sensibilidad ante los sentimientos de rechazo, falta de respeto, vergüenza y humillación.

En el contexto de la sociedad moderna, el apareamiento y la procreación tienden a ocurrir mucho después de la transición puberal, señalando la necesidad de que los adolescentes tengan una amplia gama de oportunidades para participar en actividades sociales de alta intensidad que los apasionen (aprovechando el pico en la disponibilidad de la dopamina e importante papel en la motivación), así como en otros ámbitos como la educación, la música, los deportes o el compromiso cívico.

Es necesario recordar que, en la adolescencia, se expresan más los sistemas motor y sensorial (relacionados con las emociones y con practicar un deporte o una habilidad), ya que estos maduran más temprano en comparación con las áreas de asociación de orden superior, como la corteza prefrontal (relacionada con el control de estas acciones), que madura de forma posterior.

Establecer patrones sociales, de comportamiento y de aprendizaje emocional que sean saludables, puede aumentar la trayectoria de

desarrollo hacia conductas positivas. El potencial del cerebro está formado por la genética, la biología y la experiencia; este último punto, en la pubertad, influirá significativamente en la trayectoria del desarrollo neuronal.

Las experiencias de aprendizaje requieren del apoyo de las escuelas y comunidades, así como de la confianza en los adultos, para alejarlos de la tendencia a tomar riesgos negativos y encastrarlos hacia la exploración y el aprendizaje saludables, esenciales para la adquisición de habilidades y conocimientos relevantes para que estén en capacidad de asumir nuevos roles y responsabilidades que los conducen a convertirse en unos mejores adultos. Por otra parte, la explosión del acceso a la tecnología móvil y digital a nivel mundial ofrece una oportunidad histórica y sin precedentes, para involucrar a los adolescentes; esto requiere estrategias de innovación que fomenten el desarrollo de una trayectoria neuronal positiva en lugar de una negativa, siendo los adolescentes los primeros adoptantes.

## PERÍODO SENSIBLE PARA LA MEMORIA

La evidencia de la plasticidad en la memoria y los efectos del estrés social es consistente con la propuesta de que la adolescencia es un período sensible para ciertas áreas de desarrollo; es más probable que a los 35 años tengamos recuerdos autobiográficos de las edades comprendidas entre los 10 y los 30 años, a que tengamos recuerdos anteriores o posteriores a este período, fenómeno que se conoce como «golpe de reminiscencia», es decir, que todas las experiencias, tanto positivas como negativas, que se experimenten durante la adolescencia y en la adultez temprana, parecen estar sobre representadas en la memoria.

Los niños y adolescentes son capaces de experimentar estrés, lo cual tiene efectos en su salud; la respuesta ante el estrés implica la activación

del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), que conduce a la secreción de glucocorticoides desde las glándulas suprarrenales. La secreción crónica puede generar efectos nocivos en la salud física, debido a la alta carga alostática, es decir, el desgaste y desgarramiento de varios sistemas fisiológicos (metabólicos, inmunes, entre otros.), que están relacionados con actividad del eje HPA.

De igual forma, tiene efectos sobre la salud mental, porque los glucocorticoides acceden rápidamente al nivel cerebral, al unirse a los receptores en la corteza prefrontal, la amígdala y el hipocampo, tres regiones cerebrales involucradas en el aprendizaje, la memoria y la regulación emocional. Se cree que los trastornos psiquiátricos pueden desencadenarse en parte, por la exposición al estrés en la infancia o durante la adolescencia. Un estudio longitudinal (Kim-Cohen, J. et al. 2003), mostró que el 73,9% de los adultos con un trastorno mental recibió un diagnóstico antes de los 18 años y el 50,0% lo recibió antes de los 15 años de edad.

En países como el Reino Unido o los Estados Unidos, han dedicado atención y recursos al desarrollo temprano, creando experiencias favorables en los adolescentes, lo cual se ve reflejado en la salud, la educación y el desarrollo social, así como en el crecimiento de la economía nacional.

## DESARROLLAR RESILIENCIA

Estudios muestran que los adolescentes cuyas madres estaban deprimidas a principios del período postnatal, presentan niveles significativamente más altos de hormonas del estrés (Halligan et al. 2007), así como aquellos adolescentes que crecieron en condiciones económicas pobres (Evans y English, 2002). Finalmente, otros estudios (Halligan y colaboradores, 2007) informan que tener altos niveles de estrés durante la madrugada, genera una variación hormonal con el que se puede

predecir un mayor riesgo de padecer depresión a los 16 años.

Si somos capaces de mantener seguros a los adolescentes al reducir su exposición a la violencia y otros factores de estrés, podemos facilitar el desarrollo del lóbulo prefrontal y sus conexiones; esto, a su vez, puede proporcionar los “frenos” ante la toma de riesgos y promover la maduración del proceso de toma de decisiones.

Comprender la neurobiología y el impacto de las hormonas y del medio ambiente en los adolescentes, ha guiado el desarrollo de programas que van desde fortalecimiento de la resiliencia, hasta la orientación para promover habilidades para la vida.

El enfoque de habilidades para la vida desarrolla destrezas que permiten que los adolescentes adquieran las aptitudes necesarias para un óptimo desarrollo humano y para que puedan enfrentar en forma efectiva, los retos de la vida diaria. La neuroplasticidad brinda la oportunidad de generar escenarios vivenciales de intervención social, en los que se fortalezcan habilidades sociales como la comunicación efectiva, la negociación, el trabajo en equipo y el desarrollo de la confianza, la empatía y la creación de intimidad, así como de habilidades cognitivas tales como la solución de problemas, la toma de decisiones y el pensamiento crítico, que incluye habilidades como la autoestima, la autoconfianza y la autonomía. Este enfoque también fortalece el desarrollo de las habilidades para el control de las emociones, los estados de ánimo y el manejo del estrés.

## CONCLUSIÓN

Se pensaba que, al momento de la llegada a la adolescencia temprana, el cerebro habría logrado ya casi su tamaño adulto; hoy sabemos que el cerebro madura de forma intermitente, de la parte posterior a la anterior y no completa

su maduración hasta la edad entre los 25 y los 30 años, esto dependiendo de tres procesos:

1. El rápido crecimiento neuronal-glial y la formación de nuevas conexiones sinápticas.
2. La eliminación selectiva o poda de las sinapsis menos eficientes (lo que no se usa se elimina).
3. La mielinización de los axones para facilitar y hacer más rápida la transmisión neuronal entre las diferentes partes del sistema nervioso, lo cual no se completa hasta los 25-30 años.

Se ha observado que las zonas del cerebro adolescente que buscan la recompensa se desarrollan antes que las zonas relacionadas con la planificación y el control emocional (corteza prefrontal), lo cual significa que la experimentación, la exploración y la asunción de riesgos durante la adolescencia son más de carácter normativo que patológico. También sabemos que el cerebro adolescente tiene una gran capacidad de cambiar y de adaptarse, esto implica que existen posibilidades reales de solucionar situaciones negativas que se produjeron durante los primeros años de la vida, constituyéndose de esta manera la adolescencia como una época de segundas oportunidades.

## RECOMENDACIONES

Es necesario hacer un cambio de paradigmas en cuanto la estigmatización del adolescente y de las adolescencias como un “problema”, así como hacer conciencia acerca de que la adolescencia es una etapa crítica desde la neuroanatomía, para así fortalecer la neuroplasticidad que la caracteriza. Es vital hacer un replanteamiento en el énfasis que se ha dado hasta el momento en las conductas de riesgo y sustituirlo por la promoción de competencias en la adolescencia. Los pediatras debemos estar preparados para las adolescencias, así como para los nuevos roles y conductas que se manifiestan en esta etapa, de modo que logremos mantener un enfoque integral y en red con otros profesionales, que permita hacer un abordaje complementario en

los diferentes entornos en los que se mueve el adolescente, que involucre a los docentes, a los padres y a la familia. Se propone establecer programas desde la salud integral que cuente con promotores de resiliencia que impulsen la participación comunitaria y los programas de

servicio voluntario, ofreciéndoles siempre a los adolescentes oportunidades de desarrollar sus capacidades cognitivas, afectivas y sociales, que a su vez puedan generar cambios positivos en la escuela, en el trabajo y en las relaciones que los adolescentes tengan a lo largo de su vida.

## LECTURAS RECOMENDADAS

1. Blakemore S. Imaging brain development: The adolescent brain. *NeuroImage*. 2012;61:397-406.
2. Cousijn J, Luijten M, Feldstein Ewing SW. Adolescent resilience to addiction: a social plasticity hypothesis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(1):69-78.
3. DePasque S, Galván A. Frontostriatal development and probabilistic reinforcement learning during adolescence. *Neurobiol Learn Mem*. 2017;143:1-7.
4. Fuhrmann D, Knoll LJ, Blakemore SJ. Adolescence as a Sensitive Period of Brain Development. *Trends Cogn Sci*. 2015;19(10):558-66.
5. Hoops D, Flores C. Making Dopamine Connections in Adolescence. *Trends Neurosci*. 2017;40(12):709-19.
6. Romeo RD. The impact of stress on the structure of the adolescent brain: Implications for adolescent mental health. *Brain Res*. 2017 Jan 1;1654(Pt B):185-91.
7. UNICEF. *The Adolescent Brain: a second window of opportunity*. Florencia: UNICEF; 2017.

# EXAMEN CONSULTADO

8. La neuroplasticidad se refiere a:
  - a. La potencialidad que tiene el sistema nervioso de dar respuesta a los efectos dañinos sobre nuestro cuerpo.
  - b. La respuesta del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) ante situaciones de estrés.
  - c. La capacidad biológica inherentemente dinámica que tiene el sistema nervioso central (SNC) para madurar y cambiar estructural y funcionalmente en respuesta a la experiencia y adaptarse.
  - d. La capacidad de adaptación neuronal ante situaciones negativas.
  
9. La segunda ventana de oportunidades que corresponde a una fase crítica del desarrollo está comprendida entre las siguientes edades:
  - a. 10 a 14 años
  - b. 2 a 5 años
  - c. 11 a 17 años
  - d. 5 a 10 años
  
10. ¿Qué tipo de aprendizaje tiene el adolescente?
  - a. Visual, es decir que prefiere el uso de imágenes, vídeos y comprensión espacial para poder aprender mejor.
  - b. Especializado, es decir, motivado por la búsqueda de recompensa, con un interés particular en las relaciones sociales (jerarquías sociales y sexualidad, entre otros).
  - c. Experimental, basado en 4 etapas sucesivas: experiencia, reflexión, conceptualización y acción.
  - d. Intrapersonal, es decir que prefieren aprender en soledad para aprender con tranquilidad y sin presiones.

11. Los niños y adolescentes son capaces de experimentar estrés, el cual tienen efectos en su salud, lo que genera:
- La activación del eje hormona de crecimiento/insulina tipo I en el control cardiometabólico.
  - La activación del eje renina-angiotensina-aldosterona.
  - La activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), que conduce a la secreción de glucocorticoides, lo que puede generar efectos nocivos en la salud física debido a la alta carga alostática.
  - Trastornos del sueño, en el desarrollo escolar y en las relaciones interpersonales.

12. ¿Cómo se puede fortalecer la neuroplasticidad en el adolescente?
- Permitiendo el uso de tecnología a diario.
  - Mediante un replanteamiento del énfasis que se ha hecho en las conductas de riesgo, para reemplazarlas por la promoción de competencias de gran importancia en la adolescencia, tales como: la resiliencia y las capacidades cognitivas, afectivas y sociales).
  - Teniendo poca actividad física y pocas horas de sueño.
  - Mediante la administración de fármacos que prolonguen el período crítico.