

Efectos del estrés crónico sobre la plasticidad neural del cerebro adolescente

Una revisión sistemática

Resumen:

Esta investigación se enfocó en el efecto del estrés sobre el desarrollo del cerebro adolescente. Contempló un enfoque de estudio de revisión sistemática según los estándares de calidad del método PRISMA-NMA, exceptuándose los de revisión metaanalítica. Se consideró la base de datos Web of Science (WoS), servicio en línea de información científica dependiente de Clarivate Analytics. La ventaja de WoS es que integra diversas bases de datos y debido a su prestigio, se seleccionó su Colección Principal, con el propósito de refinar la búsqueda y evitar duplicidades. Los términos de búsqueda fueron *Neural Plasticity AND adolescents AND stress*, encontrándose 323 artículos. WoS detecta estos términos en artículos en diferentes idiomas. Al aplicar el filtro «Core Collection», el número se redujo a 77. Para los términos anteriores, se aplicó un filtro para obtener sólo los publicados en los últimos 5 años,



Abstract:

This research focuses on the effect of stress on adolescent brain development. A systematic review study in nature, the quality standards of PRISMA-NMA method, excluding those specific to meta-analytic review studies, were considered. The Web of Science (WoS) database, an online scientific information service dependent on Clarivate Analytics, was selected for this research. The advantage of WoS is that it integrates several databases simultaneously. Due to its prestige, WoS Core Collection was mainly selected to refine the search and avoid duplication. The terms used when searching were *Neural Plasticity AND adolescents AND stress*, obtaining 323 articles. It is worth mentioning that WoS detects these terms in articles in different languages. By applying the “Core Collection” filter, articles decreased to 77. Then, for the above terms, a filter was applied to obtain only articles published

Manuel Enrique Cortés Cortés: cortesmanuel@docente.ubo.cl <https://orcid.org/0000-0003-0845-7147> Manuel Enrique Cortés Cortés, Licenciado en Educación mención en Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile; Licenciado en Ciencias Biológicas, Magíster y Doctor en Ciencias, Pontificia Universidad Católica de Chile. Magíster en Gestión Empresarial (MBA), Universidad Bernardo O'Higgins (UBO), Decano y Profesor Titular de la Facultad de Educación (UBO). Recibido:03/02/22; Publicado 06/04/22

obteniéndose un total de 39. Como resultado, se obtuvo 8 artículos. Si bien estas investigaciones que relacionan el estrés crónico con efectos nocivos sobre el desarrollo del cerebro adolescente son bastante recientes, varias en modelos animales, a partir de lo analizado es posible concluir que efectivamente el estrés crónico genera efectos significativos y nocivos sobre el desarrollo del cerebro adolescente.

Palabras Clave: Adolescencia, Estrés, Plasticidad Neural.

in the last five years, with which a total number of 39 articles was obtained. As a result, 8 articles were obtained. Although the investigations that relate chronic stress with harmful effects on adolescent brain development are pretty recent, several carried out in animals, the articles analyzed permit us to conclude that chronic stress can generate significant harmful effects on adolescents' brain development.

Keywords: Adolescents, Neural Plasticity, Stress.

Introducción

El desarrollo del cerebro de los seres humanos no es un proceso estático, sino que sucede por etapas o estadios caracterizados por progresión y gradualidad, en los cuales existen distintos niveles de plasticidad. De manera general se entiende por plasticidad neural a aquella capacidad que posee el sistema nervioso central y, en particular, el cerebro, de adaptarse a las condiciones permanentemente cambiantes del medio externo, y también interno, por ejemplo, frente a una situación de trauma físico o emocional (Palaoğlu, 2002). Por lo tanto, al referirse a plasticidad, también se está considerando la capacidad de adaptación funcional frente a ciertas vivencias, para así minimizar los efectos de las alteraciones estructurales o fisiológicas, sea cual sea la causa originaria (Palaoğlu, 2002). Se sabe que la plasticidad cerebral es regulada dinámicamente durante el ciclo de vida, siendo máxima en los estadios

vitales tempranos (Reh et al., 2020).

Durante la peripubertad y la adolescencia el cerebro de los seres humanos experimenta un período de gran plasticidad, etapa denominada por algunos investigadores como «ventana crítica» o «ventana de oportunidad» (Ismail et al., 2017; Phoenix et al., 1959; Vigil et al., 2016). Esta gran plasticidad neural está asociada a modificaciones en la estructura del sistema nervioso central mediante diversos mecanismos que lo van reorganizando (Phoenix et al., 1959; Schulz et al., 2009). Entre éstos destacan la mielinización de las neuronas, la poda neuronal y de dendritas, la remodelación de las espinas dendríticas, la apoptosis (muerte programada de las células) y las modificaciones epigenéticas, entre otros (Cortés et al., 2019). Estos mecanismos son modulados por diversos factores, entre ellos los nutrientes, la exposición a tóxicos contaminantes y las hormonas, endógenas y exógenas, entre otros. Estos factores tienen el potencial de ir remodelando y reorganizando los circuitos cerebrales, dejando configurado un sustrato estructural activable en el futuro, favoreciéndolo.

se o no una conducta futura según la modulación de los compuestos previamente descritos, por ejemplo, las hormonas esteroidales (Schulz et al., 2009).

El cerebro de los adolescentes es muy sensible al estrés. El concepto de estrés, muy relevante para la psicología y las ciencias biomédicas actuales, se puede trazar hasta la antigüedad. En efecto, Aulus Cornelius Celsus (25 a.C. - 50 d.C.), escritor médico romano, destacaba que el pulso en ciertas condiciones puede encontrarse lento y hay causas que pueden excitarlo, tales como el temor, la angustia o las perturbaciones de la mente (Puigbó, 2002). Lo anterior brinda sustento histórico a un estado que concitó el interés de los investigadores durante siglos, pero que recién durante el s. XX fue conceptualizado por los renombrados fisiólogos Walter B. Cannon y Hans Selye: el Estrés (Quick y Spielberger, 1994; Selye, 1991).

Se define Estrés como la respuesta del individuo a los diversos estímulos que alteran su homeostasis bioquímica, inmunológica, fisiológica y psicológica (Vargas Fernández, 1984). Es un comportamiento heredado, defensivo y/o adaptativo, con activación específica neuro-endocrina ante una situación estresora amenazante (Cruz Marín y Vargas Fernández, 1998). El mecanismo neuropsicofisiológico del estrés implica la liberación de las denominadas «hormonas del estrés», siendo la más conocida el cortisol, una hormona esteroidea glucocorticoidea. Es probable, además, que existan otras hormonas y neurotransmisores menos estudiados que estén modulando la respuesta ante el estrés a nivel de sistema nervioso central y ejerzan también efectos significativos en la plasticidad neural observada durante la ventana crítica de plasticidad que es la adolescencia (Cortés, 2020).

En vista de lo anterior, esta investigación consideró como metodología efectuar una revisión sistemática de la literatura, enfocada en el efecto del estrés sobre el desarrollo del cerebro de los adolescentes. Los alcances de este estudio abarcan los campos de la psicología, las neurociencias, la prevención en salud y las ciencias de la educación.

El tema estudiado es especialmente atinente dado el contexto de crisis socio-sanitaria que actualmente se vive en todo el mundo debido a la pandemia por enfermedad por coronavirus (COVID-19), cuyo agente etiológico es el virus SARS-CoV-2 (Cortés, 2020a, 2020b). COVID-19 ha afectado directa e indirectamente el bienestar, la salud y la calidad de vida de las familias y las comunidades educativas (Cortés, 2020c; Estrada-Muñoz et al., 2020; Gewin, 2021; Losada, 2021), en especial de los adolescentes (Cortés, 2021), situación de permanente estrés que podría estar afectando el desarrollo del cerebro de este grupo etario (Orben et al., 2020).

Método

Esta investigación contempló un enfoque de estudio de revisión sistemática para determinar el efecto del estrés sobre el desarrollo del cerebro de los adolescentes. En el presente estudio se consideraron los estándares de calidad del método PRISMA-NMA, según lo reportado por Urrutia y Bonfill (2010). Se exceptuaron los específicos para estudios de revisión metaanalítica (*i.e.*, estándares 12, 13, 14, 15, 16, 19, 22 y 27) ya que no aplicaban al objeto de esta investigación.

Para la investigación se consideró la base de datos Web of Science - WoS, servicio en línea de información científica

dependiente de Clarivate Analytics. La ventaja de Web of Science – WoS radica en que integra diversas bases de datos al mismo tiempo. Debido a su prestigio, se seleccionó principalmente la *Core Collection* (Colección Principal) de Web of Science – WoS, con el propósito de refinar la búsqueda y evitar duplicidades.

El acceso a Web of Science – WoS se obtuvo por medio de conexión a la intranet de la Universidad Bernardo O’Higgins, específicamente a través de la opción Biblioteca a Recursos a Base de datos a Web of Science – WoS.

Los términos utilizados en la búsqueda en Web of Science – WoS fueron *Neural Plasticity AND adolescents AND stress*, encontrándose 323 artículos. Cabe mencionar que Web of Science – WoS detecta estos términos en artículos en diferentes idiomas. Al aplicar el filtro «Core Collection» de Web of Science, el número de artículos se redujo a 77. Luego, para los términos anteriores, se aplicó un filtro (tamizaje) para obtener sólo artículos publicados en los últimos 5 años, con lo cual se obtuvo un número total de 39 artículos.

Un aspecto importante del cribado fue excluir aquellos artículos que no

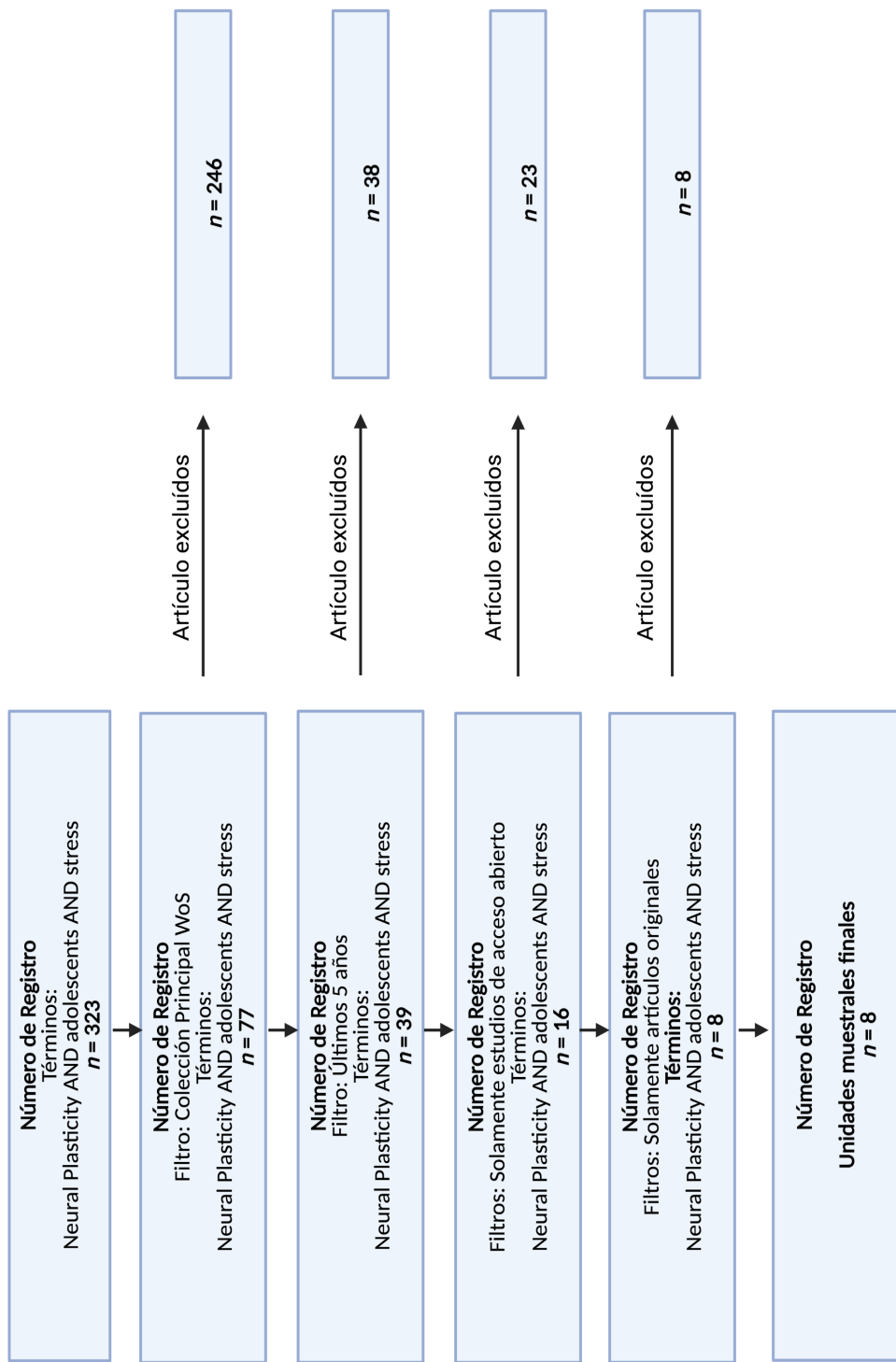
estuviesen en idioma inglés, español y portugués. Además, de los 39 artículos se excluyeron aquellos para los cuales no se podía tener acceso. Web of Science – WoS arrojó como resultado que 16 de los 39 artículos seleccionados poseían acceso completo gratuito, los cuales fueron entonces trabajados como unidad de análisis (véase Figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de las unidades de análisis.



Fuente: Creación propia utilizando el *software* BioRender.

Todos estos artículos fueron gestionados en el programa Mendeley y, posteriormente, con base en la escala de calidad SQUIRE Guidelines 2.0 (Ogrinc et al., 2015), el autor revisó de manera individual los artículos para determinar la calidad de ellos.



Resultados

Los resultados obtenidos en esta investigación bibliométrica finalmente comprenden 8 artículos, cuyas características se resumen en la Tabla I.

Tabla I. Resultados obtenidos para la revisión bibliométrica. Se entregan las principales características de los artículos estudiados.

| Autor (Año) | Título | Objetivo | Método/Instrumento/ Muestra | Resultados |
|-----------------------|--|--|--|--|
| Admon et al. (2017) | Distinct Trajectories of Cortisol Response to Prolonged Acute Stress Are Linked to Affective Responses and Hippocampal Gray Matter Volume in Healthy Females | Estudiar un procedimiento de laboratorio bien establecido de inducción de estrés agudo en mujeres sanas, procedimiento que se modificó para prolongar su efecto. | Experimental/ Procedimiento de laboratorio de inducción de estrés agudo, determinación de cortisol en saliva e imágenes por resonancia magnética/ La muestra comprendió 88 mujeres diestras saludables, de las cuales se excluyeron 9, quedando en 79. | Las evaluaciones endocrinológicas y de afecto subjetivo revelaron aumentos inducidos por estrés en la liberación de cortisol y afecto negativo que persistieron 65 y 100 minutos después del inicio del estrés, respectivamente, lo que confirmó una inducción de estrés agudo relativamente prolongada. Se identificaron tres trayectorias distintas de respuesta de cortisol: los grupos de hiperrespuesta ($n = 10$), de respuesta moderada ($n = 21$) y de respuesta leve ($n = 48$). Mientras que los tres grupos exhibieron un aumento significativo inducido por el estrés en la liberación de cortisol y en el afecto negativo, los grupos de hiperrespuesta y de respuesta leve informaron más afecto negativo respecto al grupo de respuesta moderada. No se revelaron diferencias grupales en los volúmenes del hipocampo y la amígdala; sin embargo, una medida continua de la respuesta del cortisol (área bajo la curva) mostró que los niveles altos y bajos de liberación inducida por el estrés se asociaron con un menor volumen de materia gris del hipocampo en comparación con una liberación moderada de cortisol. |
| Cameron et al. (2017) | Social Origins of Developmental Risk for Mental and Physical | Examinar la importancia del sexo, el momento y el tipo de exposición al | Revisión bibliográfica narrativa/ La muestra incluyó 161 | La similitud de los resultados conductuales ha llevado a la creencia general de que experimentar una variedad de |

| | | | |
|---------|---|------------|--|
| Illness | estrés, y los períodos críticos para la intervención en varios sistemas cerebrales en todas las especies. | artículos. | <p>adversidades en la vida temprana puede poner a un individuo en una trayectoria de desarrollo alternativa que puede diferir en gravedad, pero se caracteriza por un conjunto bastante uniforme de características de comportamiento. Se observa que la especificidad del impacto de las adversidades de la vida temprana en el desarrollo del cerebro se hace evidente. La naturaleza de la adversidad, si se trata de abuso, miedo o negligencia, si importa y es probable que a medida que se comprendan mejor estos fenómenos, se identifiquen circuitos neuronales específicos que responden a cada tipo de adversidad y diferencias en la sensibilidad a las alteraciones a largo plazo en función. El momento en que se experimenta la adversidad es importante, ya que los circuitos que se están desarrollando activamente en el momento en que la tensión es experimentada tienen más probabilidades de verse afectados por el estrés. Los factores que alteran el estado de desarrollo de los circuitos influirán en su respuesta al estrés en la vida temprana. Los períodos en que los circuitos neuronales son plásticos y en desarrollo activo poseen mayor sensibilidad a</p> |
|---------|---|------------|--|

| | | | | |
|-------------------------------|---|--|--|---|
| | | | | <p>el impacto tanto de la exposición al estrés como de las intervenciones correctivas. El sexo del individuo importa. Las adversidades de la vida temprana tienen efectos específicos del sexo en el desarrollo de circuitos neuronales.</p> |
| <p>De Lorme et al. (2019)</p> | <p>Pubertal Testosterone Programs Adult Behavioral Adaptations to Sexual Experience through Infralimbic Cortex Delta FosB</p> | <p>Determinar si la testosterona puberal organiza circuitos subyacentes a la competencia social.</p> | <p>Experimental/ El procedimiento involucró gonadectomía (castración), reemplazo de testosterona, exposición a hembras y testeo de la conducta sexual/ La muestra comprendió 109 hámsters machos.</p> | <p>Los machos con castración postpuberal mostraron la disminución esperada en montajes ectópicos (mal dirigidos) con experiencia sexual, mientras que los machos con castración prepuberal no lo hicieron. Además, la experiencia sexual indujo la expresión de productos del gen FosB en la corteza infralímbica en machos con castración postpuberal, pero no en aquellos con castración prepuberal. La sobreexpresión de Delta FosB a través de un vector viral adenoasociado en la corteza infralímbica de los machos con castración prepuberal antes de la prueba de comportamiento sexual fue suficiente para producir un fenotipo de comportamiento similar al de los machos de castración postpuberal. Finalmente, la sobreexpresión de Delta FosB en la corteza infralímbica aumentó la densidad de espinas inmaduras en las dendritas de la corteza infralímbica. Los hallazgos proporcionan evidencia de que la competencia social adquirida a través de la experiencia sexual está organizada por la testosterona puberal a través de la regulación de Delta FosB en la corteza infralímbica,</p> |

| | | | | |
|-----------------------|---|---|---|--|
| | | | | posiblemente mediante el aumento de la labilidad sináptica. |
| Fischer et al. (2018) | Neural Markers of Resilience in Adolescent Females at Familial Risk for Major Depressive Disorder | Examinar los correlatos de la conectividad funcional neuronal de la resiliencia en mujeres adolescentes con alto y bajo riesgo familiar de depresión que desarrollaron y no desarrollaron el trastorno depresivo mayor. | <p>Estudio longitudinal/ El procedimiento involucró el uso de pruebas t de 2 caras de <i>voxelwise</i> para examinar los marcadores neuronales de resiliencia a la depresión/ La muestra comprendió 65 mujeres adolescentes: 20 de alto riesgo, quienes no desarrollaron depresión (resilientes), 20 de alto riesgo, quienes desarrollaron depresión (convertidas) y 25 de bajo riesgo, sin antecedentes de psicopatología (control).</p> | De las 65 participantes, las adolescentes del grupo resiliente mostraron una mayor conectividad entre la amígdala y la corteza orbitofrontal y entre la corteza prefrontal dorsolateral y regiones frontotemporales que las adolescentes convertidas. Solo en las mujeres adolescentes del grupo resiliente, la fuerza de la conectividad de la amígdala y la corteza orbitofrontal se correlacionó con eventos vitales positivos. Las adolescentes resilientes tuvieron una mayor conectividad dentro de las redes frontales que los individuos de control. Ambos grupos de alto riesgo tenían una mayor conectividad a la red: el grupo convertido tenía una mayor conectividad a la red que los grupos resilientes y las adolescentes del grupo resiliente tuvieron una mayor conectividad de red de prominencia con la circunvolución frontal superior que las adolescentes convertidas. |
| Garrett et al. (2019) | Longitudinal changes in brain function associated with symptom improvement in youth with PTSD | Identificar cambios neuronales asociados con la mejora de los síntomas con el propósito a largo plazo de identificar objetivos maleables para las intervenciones. | <p>Estudio experimental/ El procedimiento involucró exploraciones de imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI)/ La muestra comprendió 20 adolescentes con</p> | En la línea basal, el grupo con trastorno de estrés postraumático tuvo una activación anormalmente elevada en la corteza cingulada, el hipocampo, la amígdala y la corteza frontal medial en comparación con el grupo control saludable. Desde la línea basal hasta la esquizofrenia de inicio temprano, los síntomas de trastorno de estrés |

| | | | | |
|---------------------------------|--|--|--|---|
| | | | <p>trastorno de estrés postraumático y 20 sujetos control sanos, emparejados por edad y sexo, cada uno escaneado antes y después de un período de 5 meses.</p> | <p>postraumático mejoraron en un promedio del 39 %. La mejoría longitudinal en los síntomas del trastorno de estrés postraumático se asoció con una menor activación en el cíngulo posterior, el cíngulo medio y el hipocampo, mientras que la mejoría en los síntomas disociativos se correlacionó con una menor activación en la amígdala.</p> |
| <p>Goetschius et al. (2020)</p> | <p>Association of Childhood Violence Exposure With Adolescent Neural Network Density</p> | <p>Examinar si la exposición dimensional a la adversidad infantil está asociada con patrones específicos de la persona en la conectividad funcional en estado de reposo de los adolescentes, definida como actividad sincronizada en las regiones del cerebro cuando no está involucrado en una tarea.</p> | <p>Estudio poblacional observacional de cohorte longitudinal/ El procedimiento involucró obtener datos ambientales desde el nacimiento hasta la adolescencia, recopilándose a través de entrevistas telefónicas y personales, y los datos de neuroimagen se recopilaron en un laboratorio universitario/ La muestra comprendió 183 adolescentes, de los cuales 175 fueron finalmente incluidos en el estudio (98 fueron mujeres adolescentes).</p> | <p>Los adolescentes con alta exposición a la violencia mostraron 3,06 veces más probabilidades de estar en un subgrupo caracterizado por una alta heterogeneidad (pocas conexiones compartidas) y baja densidad de redes (escasez). La exposición a la violencia infantil, pero no la privación social, se asoció con una densidad reducida de conectividad funcional en estado de reposo, con menos conexiones de red destacadas y con conexiones de modo predeterminado de red de prominencia. La exposición a la violencia se asoció con el grado de nodo de la ínsula anterior derecha y con el lóbulo parietal inferior izquierdo.</p> |
| <p>Uban et al. (2020)</p> | <p>The Relationship Between Socioeconomic Status and Brain Volume in Children and Adolescents With Prenatal Alcohol Exposure</p> | <p>Destacar nuevas complejidades en la búsqueda de comprender el estado socioeconómico y las asociaciones cerebrales, ya que se proporciona evidencia de que el estado socioeconómico es importante para los resultados cerebrales</p> | <p>Estudio experimental/ El procedimiento involucró exploraciones de imágenes de resonancia magnética (MRI)/ La muestra comprendió participantes con exposición prenatal al alcohol en</p> | <p>Se reportaron interacciones de grupo por estatus socioeconómico dentro del hipocampo, el núcleo accumbens y el diencéfalo ventral, donde se observaron asociaciones positivas (p. ej., mayor estatus socioeconómico relacionado con volúmenes subcorticales más grandes) dentro de controles, pero no en jóvenes con exposición prenatal al alcohol. Los</p> |

| | | | | |
|---------------------------|--|---|---|---|
| | | entre los jóvenes con desarrollo típico, y posiblemente no tanto en un cerebro ya alterado como resultado de la exposición prenatal al alcohol. | comparación con controles pareados por edad y sexo ($n = 197$, 48 % con exposición prenatal al alcohol, 44 % niñas, edad 6,5 a 17,7 años). | análisis <i>post hoc</i> examinaron las asociaciones entre estatus socioeconómico y los volúmenes cerebrales dentro de cada grupo de forma independiente y revelaron asociaciones positivas generalizadas entre los controles (amígdala, hipocampo, núcleo accumbens, pallidum, putamen y diencéfalo ventral), pero no entre los jóvenes con exposición prenatal al alcohol. En ambos grupos, los volúmenes subcorticales más grandes se relacionaron con un mayor rendimiento cognitivo. |
| Zhao <i>et al.</i> (2020) | Long-Term Effect of Post-traumatic Stress in Adolescence on Dendrite Development and H3K9me2/BDNF Expression in Male Rat Hippocampus and Prefrontal Cortex | Establecer un modelo de trastorno de estrés postraumático en ratas adolescentes utilizando un procedimiento de choque de pie ineludible. | Estudio experimental/ El procedimiento involucró el test de la descarga ineludible del pie, test conductuales y análisis bioquímicos/ La muestra comprendió 72 ratas Wistar adolescentes (21 días de edad). | Los resultados mostraron que el procedimiento de descarga ineludible del pie indujo comportamientos similares al trastorno de estrés postraumático en ratas, dio como resultado menos ramas dendríticas y una longitud de dendrita más corta en el área CA1 de hipocampo y de la corteza prefrontal, aumentó el nivel del marcador epigenético de cromatina H3K9me2 y disminuyó la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el hipocampo y la corteza prefrontal. Además, aunque todos los cambios pueden persistir hasta la edad adulta, la administración del inhibidor selectivo de histona metiltransferasas (Unc0642) alivió la mayoría de las alteraciones. |

Discusión

Varios autores consultados en esta revisión demuestran el innegable efecto del estrés sobre el desarrollo neurológico de los mamíferos, en particular, el ser humano y sus efectos futuros en el desarrollo de desórdenes psicológicos (Cameron et al., 2017; Goetschius et al., 2020). Los estudios efectuados en ratas Wistar por Zhao et al. (2020) muestran evidencia relevante que asocia la inducción del trastorno de estrés postraumático con alteración en la morfología de las dendritas en la corteza prefrontal y el hipocampo; resultados que demuestran que se está afectando uno de los mecanismos de neuroplasticidad. Además, este grupo relaciona el comportamiento de estrés postraumático con la modificación de marcadores epigenéticos (Zhao et al., 2020) y se sabe que los efectos epigenéticos también modifican la plasticidad neural (Cortés et al., 2019). Si bien no se pueden extrapolar estos estudios directamente al ser humano, los antecedentes que brindan son interesantes para sospechar un escenario similar en los adolescentes sometidos a estrés. Por su parte, Uban et al. (2020), en su investigación en niñas, niños y adolescentes, demuestran una relación de la cual existe sospecha por décadas: que el estatus socioeconómico se relaciona con el mayor rendimiento cognitivo. Este grupo en particular encuentra que los individuos de mayor estatus socioeconómico poseen volúmenes subcorticales más grandes, efecto que no se ve en aquéllos que sufrieron una exposición prenatal al alcohol (Uban et al., 2020). En el contexto que se ha vivido en el último bienio, cabe preguntarse: ¿Cómo el estrés causado por los efectos socioeconómicos negativos debido a la pandemia por COVID-19 ha afectado los hogares y, en particular, el cerebro niñas, niños y adolescentes?, ¿Cuál es el impacto del consumo de alcohol entre las madres gestantes

que han sido afectadas negativamente por los impactos sociosanitarios de la pandemia? Se hace necesario diseñar investigaciones multidisciplinarias que abarquen estas preguntas. Por su parte, en su interesante investigación, el grupo de Garrett et al. (2019) demuestra en adolescentes con trastorno de estrés postraumático que se observa una activación anormalmente elevada en la corteza cingulada, el hipocampo, la amígdala y la corteza frontal medial en comparación con el grupo control saludable. Se sabe que estas estructuras son fundamentales para el sistema límbico y, en particular, intervendrían en los mecanismos de control de las emociones, de la iniciativa y la motivación. Complementan lo anterior los resultados de Goetschius et al. (2020), que relacionan la exposición previa a la violencia con actividad de ínsula anterior derecha, región que sería relevante para el procesamiento de ciertas emociones sociales. Sobre estos hallazgos, los resultados de Fischer et al. (2018) revelan cómo se interrelacionan las distintas regiones cerebrales en aquellas adolescentes que son resilientes al estrés o a los estadios depresivos. En conjunto, estas investigaciones invitan a cuestionarse ¿cómo implementarán diferencialmente mecanismos de resiliencia en el futuro los adolescentes expuestos las crisis sociales y emergencias sanitarias que han caracterizado a los últimos años?, ¿Cuál será su respuesta emocional en el futuro? Por su parte, los estudios efectuados por Admon et al. (2017) evidencian que los grupos de mujeres de hiperrespuesta y de respuesta leve de liberación de cortisol frente a estrés muestran más afecto negativo, lo cual, a su vez, lleva a cuestionarse ¿Qué efectos sobre el cortisol y, por lo tanto, sobre el estado de ánimo, están produciendo en las adolescentes y mujeres las crisis sociales y emergencias sanitarias vividas recientemente?

Entre las principales limitaciones de las investigaciones analizadas se puede mencionar que no todas ellas podrían ser totalmente extrapolables a los seres humanos en lo inmediato (De Lorme et al., 2019; Zhao et al., 2020). Pero los estudios en animales indudablemente están aportando cada vez más sólida evidencia a nivel genética, bioquímica y endocrinológica sobre el potente efecto del estrés, incluso desde el período prenatal en adelante (Buwalda et al., 2011; Cisler y Herringa, 2021; Majcher-Maślanka et al., 2018). Y si bien las investigaciones que relacionan el estrés crónico con efectos nocivos sobre el desarrollo del cerebro adolescente son bastante recientes, a partir de los artículos analizados es posible concluir que efectivamente el estrés crónico puede generar efectos significativos nocivos sobre el desarrollo del cerebro adolescente. Lo anterior es relevante, dada la crisis sanitaria, social, económica y educativa que aún se vive a nivel global a causa de COVID-19, situación que pone en riesgo el desarrollo neuropsicológico de niños, niñas y adolescentes (Cortés, 2021; Cortés et al., 2021); la cual, además se suma a los permanentes conflictos armados y los niveles de violencia y maltrato que se observan crecientemente en algunas sociedades.

Declaración de conflictos de interés

El autor declara que no posee ninguna relación personal o financiera con otras personas o instituciones que puedan sesgar el contenido de este artículo.

Bibliografía:

*Admon, R., Treadway, M. T., Valeri, L., Mehta, M., Douglas, S., & Pizzagalli, D. A. (2017). Distinct Trajectories of Cortisol Response to Prolonged Acute

Stress Are Linked to Affective Responses and Hippocampal Gray Matter Volume in Healthy Females. *The Journal of Neuroscience*, 37(33), 7994–8002. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1175-17.2017>

— Buwalda, B., Geerdink, M., Vidal, J., & Koolhaas, J. M. (2011). Social behavior and social stress in adolescence: A focus on animal models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(8), 1713–1721. <https://doi.org/10.1016/j.neubio-rev.2010.10.004>

*Cameron, J. L., Eagleson, K. L., Fox, N. A., Hensch, T. K., & Levitt, P. (2017). Social Origins of Developmental Risk for Mental and Physical Illness. *The Journal of Neuroscience*, 37(45), 10783–10791. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1822-17.2017>

— Cisler, J. M., & Herringa, R. J. (2021). Posttraumatic Stress Disorder and the Developing Adolescent Brain. *Biological Psychiatry*, 89(2), 144–151. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.06.001>

— Cortés, M. E., Alfaro Silva, A., Martínez, V., & Veloso, B. C. (2019). Desarrollo cerebral y aprendizaje en adolescentes: Importancia de la actividad física. *Revista Médica de Chile*, 147(1), 130–131. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872019000100130>

— Cortés, M. E. (2020). COVID-19 as a threat to the mental health of the adolescents. *Revista Peruana de Investigación en Salud*, 4(4), 192–194. <https://doi.org/10.35839/repis.4.4.757>

— Cortés, M. E. (2020a). Conociendo al coronavirus SARS-CoV-2, protagonista de una pandemia. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 54(3), 333-335. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572020000300009&lang=es

- Cortés, M. E. (2020b). Los coronavirus, enemigos antiguos pero con atuendos diferentes. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 39(4). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002020000400022&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Cortés, M. E. (2020c). Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): Importancia del enfoque Una Sola Salud. *Compendio de Ciencias Veterinarias*, 10(1), 46-47. <https://dx.doi.org/10.18004/compend.cienc.vet.2020.10.01.46>
- Cortés, M. E. (2021). Sobre COVID-19, estrés y el cerebro de los adolescentes. *Revista Médica de Chile*, 149(4), 656-658. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872021000400656>
- Cortés, M. E., Maluenda, L. H., & Alfaro, A. A. (2021). COVID-19 pandemic and its effects on adolescents' neuropsychological development. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 40(3), e1825. <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/1825>
- Cruz Marín, C., & Vargas Fernández, L. (1998). *Estrés. Entenderlo es Manejarlo* (1ª edición). Ediciones Universidad Católica de Chile.
- *De Lorme, K. C., Staffend-Michael, N. A., Simmons, S. C., Robison, A. J., & Sisk, C. L. (2019). Pubertal Testosterone Programs Adult Behavioral Adaptations to Sexual Experience through Infralimbic Cortex Δ FosB. *ENEURO*, 6(3), ENEURO.0176-19.2019. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0176-19.2019>
- Estrada-Muñoz, C., Castillo, D., Vega-Muñoz, A., & Boada-Grau, J. (2020). Teacher Technostress in the Chilean School System. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(15), 5280. <https://doi.org/10.3390/ijerph17155280>
- *Fischer, A. S., Camacho, M. C., Ho, T. C., Whitfield-Gabrieli, S., & Gotlib, I. H. (2018). Neural Markers of Resilience in Adolescent Females at Familial Risk for Major Depressive Disorder. *JAMA Psychiatry*, 75(5), 493. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4516>
- *Garrett, A., Cohen, J. A., Zack, S., Carrion, V., Jo, B., Blader, J., Rodriguez, A., Vanasse, T. J., Reiss, A. L., & Agras, W. S. (2019). Longitudinal changes in brain function associated with symptom improvement in youth with PTSD. *Journal of Psychiatric Research*, 114(3), 161-169. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.04.021>
- Gewin, V. (2021). Pandemic burnout is rampant in academia. *Nature*, 591(7850), 489-491. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-00663-2>
- *Goetschius, L. G., Hein, T. C., McLanahan, S. S., Brooks-Gunn, J., McLoyd, V. C., Dotterer, H. L., Lopez-Duran, N., Mitchell, C., Hyde, L. W., Monk, C. S., & Beltz, A. M. (2020). Association of Childhood Violence Exposure With Adolescent Neural Network Density. *JAMA Network Open*, 3(9), e2017850. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.17850>
- Ismail, F. Y., Fatemi, A., & Johnston, M. V. (2017). Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *European Journal of Paediatric Neurology*, 21(1), 23-48. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.07.007>
- Losada, A. V. (2021). Niñez, Covid 19 y sesgos cognitivos. *Actualidad Psicológica*, 504, 10-12. https://www.researchgate.net/publication/349736035_Ninez_COVID_19_y_Sesgos_Cognitivos
- Majcher-Maślanka, I., Solarz, A., Wędzony, K., & Chocyk, A. (2018). Previous Early-life Stress Modifies Acute

Corticosterone-induced Synaptic Plasticity in the Medial Prefrontal Cortex of Adolescent Rats. *Neuroscience*, 379, 316–333. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.03.038>

— Ogrinc, G., Davies, L., Goodman, D., Batalden, P., Davidoff, F., & Stevens, D. (2015). SQUIRE 2.0 (Standards for QUality Improvement Reporting Excellence): revised publication guidelines from a detailed consensus process. *American Journal of Critical Care*, 24(6), 466–473. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjqs-2015-004411>

— Orben, A., Tomova, L., & Blakemore, S.-J. (2020). The effects of social deprivation on adolescent development and mental health. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 4(8), 634–640. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30186-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30186-3)

— Palaoglu, S. (2002). Restorative Neurosurgery. In Y. Kanpolat (Ed.), *Research and Publishing in Neurosurgery. Acta Neurochirurgica Supplements* (pp. 93–99). Springer Vienna. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6743-4_15

— Phoenix, C. H., Goy, R. W., Gerall, A. A., & Young, W. C. (1959). Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. *Endocrinology*, 65(3), 369–382. <https://doi.org/10.1210/endo-65-3-369>

— Puigbó, J. J. (2002). Aulus Cornelius Celsus (25 a.C. - 50 d.C.) “De Medicina.” *Gaceta Médica de Caracas*, 110(4), 517–539. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622002000400009

— Quick, J. C., & Spielberger, C. D. (1994). Walter Bradford Cannon: Pioneer of stress research. *International Journal of Stress Management*, 1(2), 141–143. <https://doi.org/10.1007/BF01857607>

Reh, R. K., Dias, B. G., Nelson, C. A., Kaufer, D., Werker, J. F., Kolb, B., Levine, J. D., & Hensch, T. K. (2020). Critical period regulation across multiple timescales. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(38), 23242–23251. <https://doi.org/10.1073/pnas.1820836117>

— Schulz, K. M., Molenda-Figueira, H. A., & Sisk, C. L. (2009). Back to the future: The organizational–activational hypothesis adapted to puberty and adolescence. *Hormones and Behavior*, 55(5), 597–604. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2009.03.010>

— Selye, H. (1991). 1. History and Present Status of the Stress Concept. In R. S. Lazarus & A. Monat (Eds.), *Stress and Coping: an Anthology* (pp. 21–35). Columbia University Press. <https://doi.org/10.7312/mona92982-007>

*Uban, K. A., Kan, E., Wozniak, J. R., Mattson, S. N., Coles, C. D., & Sowell, E. R. (2020). The Relationship Between Socioeconomic Status and Brain Volume in Children and Adolescents With Prenatal Alcohol Exposure. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14(April), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00085>

— Urrutia, G., & Bonfill, X. (2010). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica*, 135(11), 507–511. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>

— Vargas Fernández, L. (1984). Entorno íntimo y psiconeuroendocrinología del estrés crónico. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, 22(4), 259–264.

— Vigil, P., Del Río, J. P., Carrera, B., Aránguiz, F. C., Rioseco, H., & Cortés, M. E. (2016). Influence of sex steroid hormones on the adolescent brain and behavior: An update. *The Linacre Quarterly*, 83(3), 308–329. <https://doi.org/10>

[.1080/00243639.2016.1211863](https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00682)

*Zhao, M., Wang, W., Jiang, Z., Zhu, Z., Liu, D., & Pan, F. (2020). Long-Term Effect of Post-traumatic Stress in Adolescence on Dendrite Development and H3K9me2/BDNF Expression in Male Rat Hippocampus and Prefrontal Cortex. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8(July), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00682>