

Título: “Algunas consideraciones sobre neuroplasticidad y enfermedad cerebrovascular”

Autoras: [Dra. Aleida de J. Dedeu Martínez*](#), Dra. Raisa Rodríguez Palacios**, Dra. Marta Brown Martínez***, Dra. Amarilys Barbie Rubiera****

*Especialista de 1^{er} Grado en Geriatria y Gerontología. Hospital” Manuel Fajardo”

**Especialista 1^{er} Grado en Medicina Interna. Hospital “Joaquín Albarrán”.

**Especialista 1^{er} Grado Neurofisiología. Hospital Militar “Carlos J. Finlay”.

**** Especialista 1^{er} Grado en Medicina General Integral. Hospital “Leopoldito Martínez”

e-mail: adedeu@infomed.sld.cu. Teléfono Particular: 830 4640

Calle G y 27, Vedado, Municipio Plaza de la Revolución.
CP 10400.

geroinfo@infomed.sld.cu

Resumen.

La plasticidad neuronal es la capacidad de las áreas cerebrales o de grupos neuronales de responder funcional y neurológicamente en el sentido de suplir las deficiencias funcionales correspondientes a la lesión. Los mecanismos de recuperación más importantes son: ramificación o sinaptogénesis reactiva, compensación conductual, desenmascaramiento, regeneración de fibras y células nerviosas, diasquisis y neurotransmisores, entre otras. Se mencionan los principales mecanismos implicados en el inicio y modulación de los procesos de neuroplasticidad, así como los sistemas de neurotransmisión que intervienen en la misma. Están implicados en la plasticidad cerebral tanto factores externos, como factores propios de la ecología del paciente. Los principales sistemas de neurotransmisión en la plasticidad neuronal son: sistema N-metil-D-aspartato (NMDA) y sistema gabérgico (GABA). Conforme avancemos en el conocimiento de los mecanismos neuroquímicos y neuroanatómicos que dirigen la plasticidad cerebral y la capacidad de recuperación funcional, podremos diseñar estrategias de actuación temprana más adecuadas en el manejo de la discapacidad tras un ictus.

Palabras Claves: Plasticidad Neuronal, plasticidad sináptica, neuroplasticidad, recuperación funcional, enfermedad cerebrovascular.

Introducción.

Las enfermedades cerebrovasculares constituyen un problema de salud mundial con tendencia creciente. Es superada solamente por la enfermedad isquémica coronaria.⁽¹⁾

En los países desarrollados se calcula que hasta un 55 % de la población mayor de 65 años sufre de alguna forma esta afección. Alrededor de un 30% que sufre un ictus están por debajo de esta edad, después de los 55 años la incidencia se duplica en cada década sucesiva.⁽²⁾

Las enfermedades cerebrovasculares (ECV) son la tercera causa de muerte en nuestro país. Después de una tendencia decreciente entre 1999 y 2002, se ha incrementado nuevamente y en el 2006 la mortalidad fue de 74.0 por cada 100 000 habitantes. Son una importante causa de discapacidad y afectación de la calidad de vida porque además de las limitaciones físicas, se asocia con alta frecuencia de depresión y deterioro cognitivo de diverso grado, siendo la segunda causa más frecuente de demencia.^(3,4)

El objetivo de este trabajo se basa en esta afirmación, ya que el conocimiento acerca de lo que ocurre a nivel molecular y en la microanatomía cerebral, nos ayuda a entender porque es importante comenzar la rehabilitación desde los primeros momentos después del ictus.

Los estudios de Cajal sobre la microanatomía del sistema nervioso, sus observaciones sobre la degeneración y regeneración, junto con sus teorías sobre la función, desarrollo y plasticidad del sistema nervioso, representan las raíces de los descubrimientos actuales en algunas de las áreas del cerebro.^(5, 6) Postuló la existencia de mecanismos regeneradores, utilizados en el mantenimiento de las estructuras ya formadas y para los ajustes morfológicos a medida que nuevas funciones cerebrales fuesen desarrollándose. Estos

mecanismos neurotróficos se potencian cuando los cuerpos neuronales o sus fibras se lesionan, sea por traumatismos o por enfermedades.⁽⁷⁾

El sistema nervioso central tiene una reserva de magnitud considerable, el número de neuronas con que contamos es muy superior a la que necesitaríamos para una función normal, **la capacidad instalada** en el SN está muy por encima del que utilizaremos en la vida.

Plasticidad neuronal es la capacidad de las áreas cerebrales o de grupos neuronales de responder funcionalmente en el sentido de suplir las deficiencias correspondientes a la lesión.⁽⁸⁾

La **plasticidad cerebral** es la adaptación funcional del SNC para minimizar los efectos de las alteraciones estructurales o fisiológicas, sin importar la etiología. Esto es posible por su capacidad para experimentar cambios estructurales y funcionales detonados por influencias endógenas o exógenas.^(9,10)

A esta capacidad generadora y reparadora hay que añadir la facultad que el cerebro tiene de adaptarse a nuevas condiciones. Tal es el caso del incremento de las ramificaciones y sinapsis que tiene lugar en la corteza cerebral de los ancianos normales como mecanismo compensatorio de la pérdida del número de neuronas que tiene lugar a lo largo de la vida y, más intensamente, en el envejecimiento. Se ha demostrado que las arborizaciones dendríticas de las neuronas piramidales de la corteza cerebral son un 25% más larga en ancianos sanos de 80 años que en sujetos de 50 años.⁽¹¹⁾

Plasticidad sináptica: Los cambios de duración variables en la función sináptica y con origen en estímulos externos que condicionan aprendizaje, son denominados plasticidad sináptica. ⁽¹²⁾

Tipos de plasticidad neuronal

1. Por edades: Plasticidad del cerebro en desarrollo, en periodo de aprendizaje y del cerebro adulto.

2. Por patologías: Plasticidad del cerebro malformado, con enfermedad adquirida y en las enfermedades metabólicas.

3. Por sistemas afectados: Plasticidad en las lesiones motrices, en los sistemas sensitivos, en la afectación del lenguaje y en las lesiones que alteran la inteligencia.

Los mecanismos por los que se llevan a cabo los fenómenos de plasticidad son histológicos, bioquímicos y fisiológicos, con mejoría funcional-clínica, y recuperación paulatina de las funciones perdidas. ⁽¹³⁾

Plasticidad estructural: Se relaciona, con la concentración de actina, proteína del citoesqueleto presente en las espinas post sinápticas, que posee una gran capacidad de polimerización y que puede **inducir cambios rápidos en la forma de las espinas** y convertirse en uno de los principales mediadores entre el proceso de neurotransmisión y la plasticidad anatómica. ^(14,15)

Algunos mecanismos biológicos de la plasticidad cerebral⁽¹⁶⁾

1. Ramificación o sinaptogénesis reactiva: Guiada por axones de crecimiento y proteínas como laminina, integrina y cadherinas, con múltiples sitios de acoplamiento para neuronas, factores tróficos y glucoproteínas. Las ramificaciones colaterales son procesos axonales nuevos que han brotado de un axón no dañado y crecen hacia un sitio sináptico vacío. Puede ser adaptativa o maladaptativa, y su papel en la recuperación del daño cerebral es aún incierto.

2. Supersensibilidad de denervación: Permanente incremento de la respuesta neuronal por la disminución de las aferencias. El sitio receptor puede llegar a ser más sensible a un neurotransmisor o los receptores aumentar en número. Este podría ser un factor en la reorganización de sistema nervioso central.

3. Compensación conductual: Después de un daño cerebral pueden desarrollarse nuevas combinaciones de conductas; un paciente puede usar diferentes grupos de músculos u otras estrategias cognoscitivas.

4. Neurotransmisión por difusión no sináptica: Este mecanismo se ha demostrado en pacientes con infarto cerebral; después de la destrucción de las vías dopaminérgicas existe incremento en la regulación de receptores de membrana extrasinápticos.

5. Desenmascaramiento: las conexiones neuronales en reposo que están inhibidas en el estado normal pueden desenmascarse después de un daño cerebral.

6. Factores tróficos: Relacionados con recuperación cerebral después de una lesión, además del factor de desarrollo nervioso (NGF), participan las integrinas, neurotrofinas,

factor neurotrófico derivado del encéfalo, neurotrofina 3, neurotrofina 4/5, factor neurotrófico ciliar, factor fibroblástico de desarrollo, factor neurotrófico derivado de la glia.

7. Sinapsinas y neurotransmisores: Las sinapsinas son fosfoproteínas que aglutinan vesículas sinápticas y las unen al citoesqueleto de las membranas. Los neurotransmisores además de mediar información transináptica pueden inducir efectos de sinaptogénesis y reestructuración neuronal. El calcio y otros mensajeros desencadenan eventos intracelulares, como la fosforilación proteica y los cambios en la expresión genética, que pueden conducir a cambios permanentes en la potencia sináptica.

8. Regeneración de fibras y células nerviosas: Ocurre fundamentalmente en el sistema nervioso periférico, donde las células de Schwann facilitan la liberación de factores de desarrollo nervioso.

9. Diasquisis: Relaciona la recuperación de la función con la recuperación de la depresión neural desde sitios remotos, pero conectados al sitio de la lesión.

10. Neurotransmisores: Algunos actúan por medio de codificar información transináptica, que induce efectos sobre la arquitectura neuronal: desarrollo de retoños dendríticos y conexión de neuronas con influencias neuromoduladoras, entre otras.

11. Potenciación a largo plazo: Involucra la plasticidad sináptica, y ha centrado su campo experimental en estudios sobre la transmisión del glutamato y del receptor N metil-D-aspartato.

La plasticidad axonal y sináptica no tendría utilidad práctica si el ciclo funcional no se completara por la acción de los neurotransmisores específicos.^(17,18) Estos cambios se realizan, en parte, mediante la regulación de vesículas disponibles para la exocitosis.^(17,19)

Entre las sustancias conocidas que pueden regular la disponibilidad de dichas vesículas, se encuentra **la sinapsina 1**, que parece ser un componente vital en los mecanismos que intervienen en la plasticidad sináptica y puede contribuir a la base celular del aprendizaje y de la memoria, además de **moléculas de adhesión celular nerviosa**.⁽²⁰⁾

Los principales mecanismos descritos como implicados en el inicio y modulación de los procesos de neuroplasticidad son: Señales procedentes de la glía dañada, excitotoxicidad mediada por glutamato, disminución del tono inhibitorio gabérgico, proliferación de células madres remanentes en el hipocampo y la zona periventricular y sistema de fibras de proyección generalizada; algunos de ellos presentes en la fisiopatología de la isquemia cerebral.

Están implicados en la plasticidad cerebral tanto **factores externos** (la calidad de la rehabilitación y trabajos ofertados, etc.), como **factores propios de la ecología** del paciente (percepción de su enfermedad y ambiente familiar que lo rodea, factores demográficos, etc.)⁽²¹⁾

Mecanismos de adaptación y reorganización del cerebro para permitir funcionalidad:

- **Mecanismos neuronales** implicados en la plasticidad cerebral,
- **Sistemas de neurotransmisión** como mediadores de plasticidad y los
- **Factores que se han implicado en el mantenimiento y cese de la plasticidad neuronal**, delimitando el período crítico.

1. Mecanismos neuronales

Pueden llevarse a cabo de dos formas: plasticidad rápida y plasticidad a largo plazo.

a. Plasticidad de aparición rápida

La plasticidad de aparición rápida, a los pocos minutos tras la lesión, se debe a cambios inducidos en la corteza motora, facilitados por el ejercicio (rehabilitación), y se basa en el **desenmascaramiento de sinapsis latentes** que depende de la disminución del tono gabérgico. ⁽²²⁾

Esta disminución de los niveles de GABA podría relacionarse con el principio de su cascada de síntesis a partir de glutamato y ácido glutámico en las neuronas gabérgicas. ⁽²³⁾

b. Plasticidad tardía

En la modalidad de plasticidad tardía, donde se generan cambios permanentes en la corteza cerebral, los cambios comprenden mecanismos como potenciación de sinapsis a largo plazo, la regeneración axonal y el sprouting ⁽²⁴⁾.

En la mayoría de ocasiones aparecen nuevas vías motoras que arrancan de la corteza motora del hemisferio sano y se dirigen de forma ipsilateral al hemicuerpo afectado, de forma que tiene lugar la recuperación funcional del hemicuerpo afectado. En otro grupo menor, los nuevos axones corticoespinales procedentes de la corteza motora no dañada se proyectan erróneamente de forma bilateral, produciendo menos recuperación funcional con intensos movimientos en espejo, como ejemplo de plasticidad maladaptativa. El pronóstico podría adelantarse al observar la respuesta electromiográfica. ^(25,26)

2. Principales sistemas de neurotransmisión en la plasticidad neuronal

– **Sistema N-metil-D-aspartato (NMDA)** receptor para glutamato: está implicado en los mecanismos de facilitación intracortical y su inhibición es capaz de bloquear la capacidad plástica del córtex

– **Sistema gabérgico (GABA):** la inhibición ejercida por el sistema GABA es vencida por los cambios neuroquímicos que siguen a la lesión en los que está implicado el glutamato para dar paso a los cambios plásticos necesarios para la recuperación en la plasticidad rápida. A largo plazo, la disminución del tono inhibitorio mediado por GABA precede al desenmascaramiento de sinapsis silentes y la consolidación de vías alternativas vecinas o contralaterales, para preservar o suplir la función dañada. **3. Factores implicados en el mantenimiento y cese de la plasticidad neuronal. (Período crítico)**

Se ha destacado el papel de las neurotrofinas, factor de crecimiento nervioso (NGF), neurotrofina 3 (NT3) y factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), como promotoras de la viabilidad y maduración de las neuronas, implicadas en la formación de nuevas dendritas y sinapsis y en el desenmascaramiento de sinapsis silentes o regulación de la eficacia sináptica. La disponibilidad de BDNF es baja durante el período crítico, interviniendo en la selección de sinapsis preferentes, y aumenta una vez transcurrido el mismo, dejando de ser factor limitante. Se atribuye una importancia relevante a la actividad del receptor NMDA en la regulación y limitación de la plasticidad neuronal dependiente de uso o entrenamiento, a través de la modificación de las sinapsis excitatorias glutaminérgicas. ⁽²⁷⁾La inducción de estas formas de plasticidad depende de la entrada de calcio intracelular mediada por la actividad del glutámico sobre el receptor NMDA. El

mecanismo dependiente de NMDA une la experiencia sensorial con la plasticidad neuronal durante el período crítico y es extensible a otras modalidades como el aprendizaje, la memoria y el desarrollo en general.⁽²⁸⁾

Mediante la inhibición de la regulación gabérgica, se facilitan los cambios neuroplásticos, por lo que la posibilidad de recuperación existe pasado el período crítico, pero se encuentra restringida por los mecanismos de inhibición cortical.

Otros factores, como las aferencias colinérgicas, adrenérgicas y serotoninérgicas, que modularían la reorganización de la corteza, han de tenerse en cuenta. Existen factores extraneuronales relacionados con el establecimiento del período crítico, como: maduración de la matriz extracelular compuesta por proteoglicanos, que dificulta el crecimiento de nuevas dendritas.

Estrategias para intervenir y modular la plasticidad cerebral.

- **Desde el punto de vista físico**, adecuando los programas de intervención, estimulación y rehabilitación a los conocimientos sobre los mecanismos con los que el córtex es capaz de adaptarse, la capacidad de plasticidad ínter hemisférica del córtex motor, la plasticidad cruzada para el córtex visual y auditivo, la reorganización o la transferencia contra lateral en el córtex relacionado con el lenguaje.
- **Desde el punto de vista farmacológico**, apoyar o combinar la terapia física con la administración de fármacos que prolonguen o abran el período crítico para fomentar cambios neuroplásticos.
- **Desde el abordaje cognitivo y conductual**, trabajando la atención durante la ejecución de las tareas, se aprende y se recuperan funciones. En cuanto a la recuperación de déficit cognitivo y funciones mentales superiores, incluyendo el lenguaje.

Métodos de evidencia:

Diversas técnicas neurofisiológicas ha permitido describir la reorganización cerebral: La magnetoencefalografía (MEG) de gran resolución temporoespacial combinada con neuroimagen por resonancia magnética (RM), en la patología de la cognición; la RM funcional, la tomografía por emisión de positrones (PET) y de fotón único (SPECT) y, por último, la estimulación magnética transcraneal (TMS).⁽²⁹⁾ Con estas técnicas se han podido construir mapas de activación cortical durante la realización de diversas funciones motoras, cognitivas, de integración sensorial etc., que se validan por contraste entre las diferentes técnicas.

Conclusiones.

Existen factores implicados en la plasticidad cerebral que influyen en la recuperación funcional, ellos son: factores externos (calidad de la rehabilitación y trabajos ofertados, etc.) y factores propios de la ecología del paciente (percepción de su enfermedad, ambiente familiar que lo rodea, factores demográficos, etc.)

Los tres puntos claves a la hora de entender cómo el cerebro se adapta y se reorganiza para permitir funcionalidad son: **mecanismos neuronales** implicados en la plasticidad cerebral, el papel de los principales **sistemas de neurotransmisión** como mediadores de plasticidad y los **factores que se han implicado en el mantenimiento y cese de la plasticidad neuronal**.

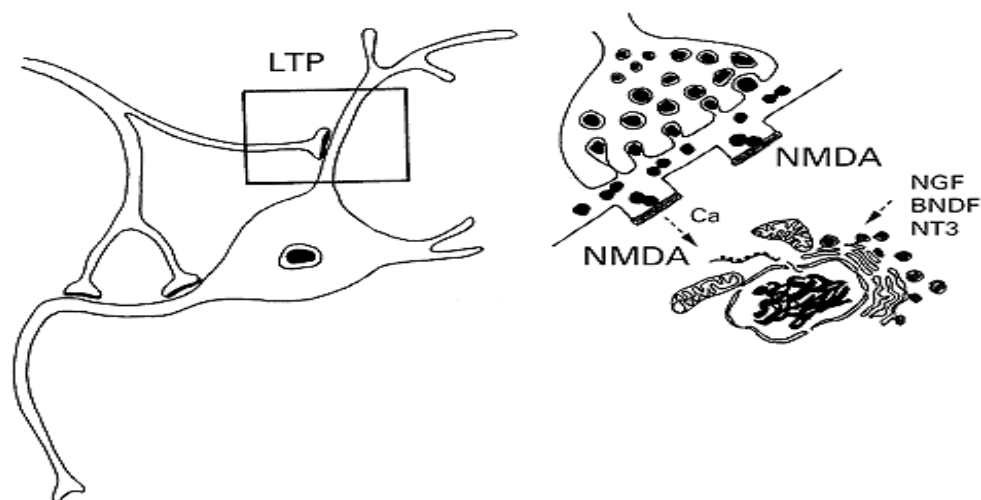
La neuroplasticidad es la base teórica que respalda la intervención precoz con programas de rehabilitación temprana, minimizando la discapacidad con la consecuente mejoría de la calidad de vida del paciente con ictus y su familia.

Referencias Bibliográficas:

1. Carod Artal FJ: Escalas específicas para la evolución de la calidad de vida del ictus. Rev. Neurol 2004; 39: 1052-62
2. Freinzeib M, insten L, Rosenberg H, Murrien J. Times Treuds. Cohorts effects and geographic patterns in stroke. Mortality- United States. Ann epidemiol 2003; 3:458-65.
3. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadísticas. Anuario Estadístico de Salud 2006. Disponible en: <http://infomed.sld.cu>.
4. Fernández-Concepción O, Román Pastoriza Y, Álvarez-González MA, et al. Desarrollo de una escala para evaluar calidad de vida en sobrevivientes a un ictus. Revista de Neurología (Barcelona) 2004; 39(10):915-23.
5. De Felipe J. Santiago Ramón y Cajal y el nacimiento de la neurociencia moderna. Secretaría Gral de Educación, Inst. Sup de Formación de Profesorado. MEC, Madrid 2005
6. Santiago Ramón y Cajal Junquera. Contribución de S. Ramón y Cajal a la patología. Rev Esp Patol 2002; 35 (1): 77-87.
7. Portera Sánchez, A. Cajal y el cerebro plástico. Rev.Esp.Patol 35 (4): 2000.
8. Maciques Rodríguez, E. Plasticidad neuronal. Disponible en: www.pdfactory.com.
9. Wang X, Merzenich MM, Sameshima K, Jenkins WM. Remodeling of hand representation in adult cortex determined by timing of tactile stimulation. Nature 1995; 378:71-75.
10. Lipton SA, Katz SB. Neurotransmitter regulation of neuronal outgrowth, plasticity and survival. TINS 1989; 12:265-270.
11. Ob. Cit. 3:5.
12. Ob. Cit. 4:5
13. Pfrieger FW, Barreas BA. Synaptic efficacy enhanced by glial cell in vitro. Science 1987; 277:1684-1686.
14. Harris K. Structure, development and plasticity of dendritic spines. Current Opinion in Neurobiology 1999; 9 (3): 343- 8.
15. Matus A. Actin-based plasticity in dendritic spines .Sciences 2000 ;(290) 754 -7.
16. Rebolledo Aguilar F. Plasticidad cerebral. Parte 1. Rev Med IMSS 2003; 41 (1): 55-64.
17. Sarnat HB. Role of human fetal ependyma. Pediatr Neurol 1992; 8:163-178.
18. Boyeson MG, Bach-y-Rita P. Determinants of brain plasticity. J Neurorehabil 1989; 3:35-57.

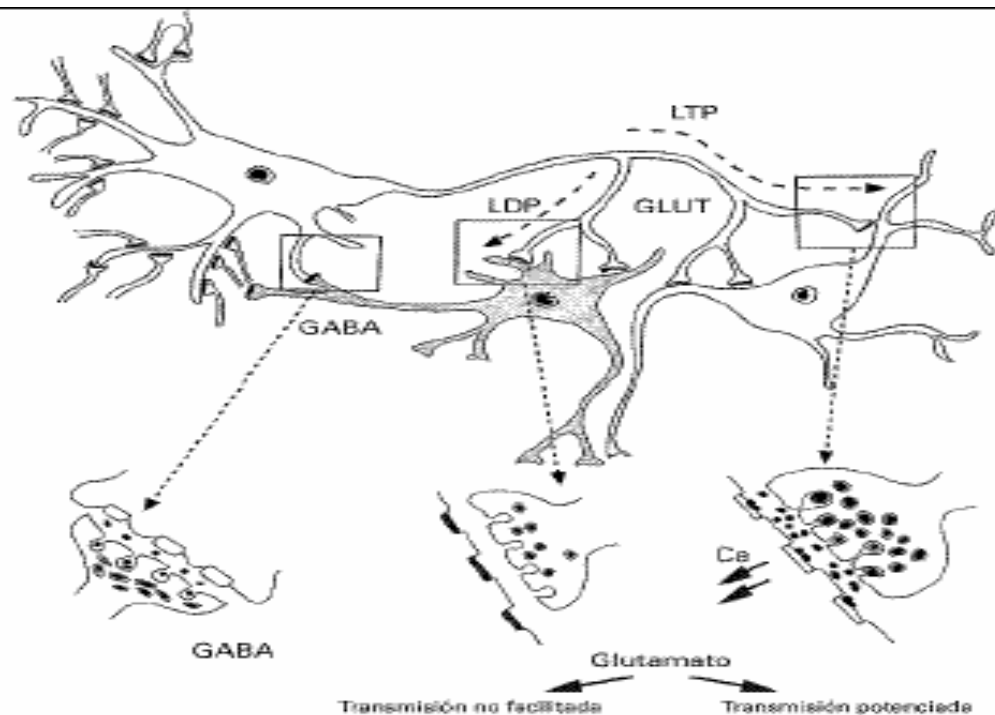
19. Nelson KB, Ellenberg JH. Children who outgrew cerebral palsy. *Pediatrics* 1982; 69:529-536.
20. Greengard P, Voltort F, Czernik AJ, Benfenati F. Synaptic vesicle phosphoproteins and regulation of synaptic function. *Science* 1993; 259:780-785.
21. Lebeer J, Rijke R. Ecology of development in children with brain impairment. *Child Care Health Dev* 2003; 29: 131-40.
22. Ziemann U, Muellbacher W, Hallet M, Cohen LG. Modulation of practice- dependent plasticity in human motor cortex. *Brain* 2001; 124: 1171-81
23. Petroff OA, Rothman DL, Behar KL, Collins TL, Mattson RH. Human brain GABA levels rise rapidly after initiation of vigabatrin therapy. *Neurology* 1996; 47: 1567-71
24. Chen R, Cohen LG, Hallett M. Nervous system reorganization following injury. *Neuroscience* 2002; 111: 761-3.
25. Carr LJ, Harrison LM, Evans AL, Stephens JA. Patterns of central motor reorganization in hemiplegic cerebral palsy. *Brain* 1993; 116: 1223-47.
26. Chu D, Huttenlocher PR, Levin DN, Towle VL. Reorganization of the hand somatosensory cortex following perinatal unilateral brain injury. *Neuropediatrics* 2000; 31: 63-9.
27. Acosta MT. Neurodesarrollo: integración de las perspectivas neurológica y neuropsicológica. In Espinosa E, Casasbuenas OL, Guerrero P, eds. *Trastornos del neurodesarrollo y aprendizaje*. Bogotá: Hospital Militar Central; 1999.
28. Stahl S. Neurotransmisión química como mediadora de la acción de las enfermedades. In Stahl S. *Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. p. 107-46.
29. Gómez-Fernández L. Plasticidad cortical y restauración de funciones neurológicas: una actualización sobre el tema. *Rev Neurol* 2000; 31: 749-56.

Anexos.



Ejemplo de funcionamiento de sinapsis glutaminérgica. La activación del receptor NMDA por acción de dos moléculas de glutamato provoca entrada de calcio al interior de la neurona postsináptica y salida de magnesio, responsable de la facilitación de la expresión de proteínas en la neurona postsináptica, necesaria para promover cambios estructurales (expresión de receptores, desenmascaramiento o establecimiento de nuevas sinapsis, sprouting, etc.). Esta acción es potenciada y modulada por la acción de las neurotrofinas.

Tomada de: Hernández Muela S, et al. REV NEUROL 2004; 38 (Supl 1): S58-S68



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

Tomada de: Hernández Muela S, et al. Rev neurol- 2004; 38 (Supl 1): S58-S68