

NEUROPLASTICIDAD: ASPECTOS BIOQUÍMICOS Y NEUROFISIOLÓGICOS

María Virginia Garcés Vieira¹, Juan Camilo Suárez-Escudero²

Resumen

La neuroplasticidad es la potencialidad del sistema nervioso de modificarse para formar conexiones nerviosas en respuesta a la información nueva, la estimulación sensorial, el desarrollo, la disfunción o el daño. En general, la neuroplasticidad suele asociarse al aprendizaje que tiene lugar en la infancia, pero sus definiciones van más allá, y tienen un recorrido histórico. Hay diversos componentes bioquímicos y neurofisiológicos detrás de un proceso de neuroplasticidad, y esto lleva a que los procesos biomoleculares químicos, genómicos y proteómicos, permitan que la respuesta neuronal frente a entradas o señalizaciones no siempre se encuentre programada de una manera constitutiva, y requiere de acciones intra y extra neuronales.

Palabras claves: Depresión a largo Término. Neurofisiología. Plasticidad Neuronal. Potenciación a largo término. Tejido Nervioso.

¹ Medica residente en Neurorehabilitación, Universidad Ces, Instituto Neurológico de Colombia. mariavirginiagarces@hotmail.com

² Medico especialista en neurorehabilitación. Departamento de Neuro rehabilitación Instituto Neurológico de Colombia.

Introducción

Hasta hace poco se creía que el desarrollo y recuperación del cerebro se detenían en la edad adulta, pero modernas técnicas de neuroimagen cerebral, han permitido reconceptualizar la dinámica del sistema nervioso central y su funcionamiento. Hay evidencia que demuestra que el encéfalo puede cambiar para adaptarse a diversas circunstancias, no solo durante la infancia y la adolescencia, sino también durante la edad adulta, e incluso en situaciones de lesión cerebral, lo que significa que el cerebro es flexible y modificable. El término que denota dichos cambios del encéfalo, se denomina plasticidad neuronal.

Hay poca claridad sobre el origen histórico de la palabra plasticidad neuronal, no se conocen en totalidad sus procesos fisiológicos concretos y su terminología unificada al respecto.

Es objetivo de este artículo es revisar los principales términos, aspectos históricos, definiciones, procesos genéticos, bioquímicos y fisiológicos de la neuroplasticidad, con el fin de aportar a su claridad y precisión, ofreciendo un panorama de sus avances.

Definición de términos relacionados a la plasticidad neuronal

Con el fin de tener el mismo conocimiento sobre la terminología a utilizar en esta revisión, se definen a continuación algunos términos básicos para la comprensión del escrito.

Plasticidad neuronal: cambios estructurales o funcionales de la neurona. Capacidad del sistema nervioso de cambiar su reactividad[1].

Neurogénesis: Proceso que implica proliferación, migración y diferenciación celular[1].

Sinaptogénesis: Proceso interactivo por el cual se generan uniones especializadas donde una neurona se comunica con una célula diana[1].

Desenmascaramiento sináptico: Se define como el uso de sinapsis existentes pero poco o nada funcionales hasta el momento que ocurre la lesión. Se activan por receptores ácido γ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA)[1].

Neuronas tipo ensamble: Cuando un axón de una célula A está lo suficientemente cerca de una célula B, como para excitarla y participa persistentemente en su disparo, ocurre algún proceso de crecimiento o cambio metabólico, en una o en ambas células, de modo tal que la célula A excita fácilmente a una célula B[2].

Plasticidad intrínseca: proceso dependiente de canales iónicos de Ca^{++} (Ejemplo: receptores tipo AMPA, NMDA, Kainato, RmGlu)[2].

Diasquisis: Efectos distales de una lesión neuronal, más allá de la zona directamente afectada. Es una alteración funcional que implica una pérdida de excitabilidad en otras áreas cerebrales interconectadas que no han sufrido la lesión de forma directa[3].

Factores de crecimiento neuronal: están relacionadas con proteínas presentes en el SNC y otros sistemas del cuerpo humano, necesarias para la supervivencia y desarrollo de las neuronas. También sirven para dirigir el crecimiento de las vías nerviosas hacia sus órganos efectores o dianas[4].

Factores neurotróficos: relacionados con proteínas segregadas que modulan el crecimiento, la diferenciación, la reparación y la supervivencia de las neuronas; algunos tienen otras funciones, como un papel en la neurotransmisión y en la reorganización sináptica que tiene lugar en el aprendizaje y en la memoria[4].

Matriz extracelular: conjunto estructural formado por macromoléculas, que se localizan entre las células de un tejido; forman el medio donde las células sobreviven, se multiplican y desempeñan sus funciones[4].

Brotos axónicos y dendríticos: respuesta de crecimiento frente a un estímulo que puede ser o no el primer paso para la formación de nuevas sinapsis[4].

Potenciación a largo término (PLT): definida como una intensificación duradera en la transmisión de señales entre dos neuronas que resulta de la estimulación sincrónica de ambas[1].

Depresión a Largo Término (DLT): entendida como una respuesta a un estímulo más corto en la célula postsináptica, lo que viene acompañado por una transmisión de señales más débiles y no duraderas[1].

Corriente Localizacionista: teoría que indica que toda función motora, sensorial y cognitiva posee una ubicación específica, precisa y rastreable en la corteza cerebral[1].

Corriente Conexionista: doctrina intermedia que sostiene que si bien hay centros especializados en el encéfalo interconectados entre sí, la ruptura de dichas conexiones producen alteraciones y modificaciones corticales para suplir necesidades[1].

Plasticidad adaptativa y mal adaptativa: después de una lesión o noxa neurológica puede aparecer una plasticidad favorable que induzca una recuperación funcional, la plasticidad adaptativa es la habilidad de sobrevivir y reproducirse en un ambiente donde se presenta un daño y la plasticidad no adaptativa incluye cualquier respuesta a una condición ambiental que no aumente la adaptación de éste[5].

Protein Kinases (PK): Enzima que modifica otras proteínas (sustratos), mediante fosforilación, activándolas o desactivándolas. Ocupan, por tanto, un lugar central en la cascada de respuesta ante una señal química que llegue a la célula: sirven de puente entre un segundo mensajero (usualmente, AMPc). Tipos de PK: PK B (PKB/AKT), PK C (PKC), PK M (PKM) y PK R (PKR)[6].

Aspectos históricos del término neuroplasticidad.

En el año 1861 el doctor Pierre Paul Broca publicó en el *Bulletin* de la *Société Anatomique* de Paris[7], el primer artículo que nombraba el lenguaje humano como una función encefálica localizada en el giro frontal inferior izquierdo. Trece años más tarde, el doctor Carl Wernicke, confirma nuevamente que el lenguaje tiene sustrato biológico en los hemisferios cerebrales y agrega otra localización cuando se trata de funciones de comprensión, a nivel de la porción posterior del giro temporal superior izquierdo; aquí se sentaron las bases de la corriente localizacionista[8].

Catorce años después, en el año 1888, Santiago Ramón y Cajal señala que la estructura cerebral está compuesta de subunidades más pequeñas o neuronas [9], contrario a esta tesis, Camilo Golgi, explica la estructura cerebral como un gran sincitio[10].

De esta manera, en solo 30 años, comprendidos entre 1860 a 1890, se originan las principales teorías de la neurociencia moderna, concernientes a la corriente localizacionista(Broca y Wernicke), indica que toda función motora, sensorial y cognitiva posee una ubicación específica[1]; la teoría neuronal(Ramón y Cajal) que demuestra que las células tipo neuronas son las unidades estructurales y funcionales del encéfalo; a la teoría reticular(Camilo Golgi), en la cual el encéfalo se visualiza como un gran sincitio y un todo, sin unidades individuales[11], y la corriente conexionista(Donald Hebb), que muestra el funcionamiento cerebral a través de redes y subredes cortico subcorticales distribuidas y altamente interconectadas[1].

Existe discusión sobre la autoría original del término neuroplasticidad. Hay registros de Ernesto Lugaro, en el año 1906, como autor del término plasticidad cortical, referida como el paso del impulso nervioso probablemente deja una huella física o química en una célula nerviosa[12-13]. En 1938 Margaret Kennard mostró, por medio de lesiones quirúrgicas en la corteza motora de monos jóvenes y adultos, que el déficit motor es menos severo en los primates jóvenes[14]; concepto que en la actualidad se conoce como el principio de Kennard, el cual indica que las lesiones cerebrales a temprana edad producen menor nivel de alteración por la presencia de una mayor capacidad de recuperación[14-15] y en 1947 Donald Hebb publicó, basado en las teorías de Lugaro, que la experiencia lleva a una remodelación sináptica[10].

Entre 1960 y 1970, por medio de estudios de la ultra estructura sináptica[16], sobre los factores de crecimiento neuronal[17], brotes axónicos , potenciación a largo plazo en las sinapsis, el paradigma científico cerebral cambió de una comprensión del tejido

nervioso como estructura rígida e inmodificable, a un entendimiento del mismo, como una estructura dinámica, adaptable y plástica[18].

Los datos aportados por Broca en el año 1861, que demostraron el deterioro del lenguaje posterior a una lesión cerebral, generaron a su vez en el ambiente clínico, ideas de poca capacidad de recuperación y reorganización cerebral posterior a una injuria[7]. En medio de este ambiente, se publican en la década de 1970 a 1980 tres trabajos originales que acercaron al campo clínico y práctico los conceptos de neuroplasticidad de la década 1960-1970. Estos trabajos fueron: Merzenich y colaboradores con los cambios de los mapas somatosensoriales posteriores a una amputación digital en monos adultos[19] ; Kaas, Merzenich y Killackey con la reorganización de la corteza somatosensorial después de un daño nervioso periférico en mamíferos adultos[20] y Wall y Egger con la formación de nuevas conexiones en cerebros murinos adultos posteriores a una deafferentización parcial[21].

Esto demostró cambios estructurales del SNC con mejoras adaptativas en animales adultos bajo un ambiente de entrenamiento específico luego de una injuria cerebral inducida[22-23].

Entre los años 1990 a 2010 se dieron los principales avances en la terapia de células madre neuronales, factores de crecimiento nervioso y el papel de las enzimas en el SNC[24-25].

Definiciones de neuroplasticidad

En términos generales, la neuroplasticidad es un proceso que representa la capacidad del sistema nervioso de cambiar su reactividad como resultado de activaciones sucesivas[26] y tal reactividad, permite que el tejido nervioso pueda experimentar cambios adaptativos o reorganizacionales en un estado fisiológico con o sin patología. Otros autores la definen de manera global como toda respuesta cerebral que se origina frente a cambios internos o externos, y obedece a modificaciones reorganizacionales en percepción y cognición[27] . Este grupo de definiciones aproxima la neuroplasticidad, como uno de los sustratos que soporta procesos de gran complejidad, tipo funciones cognitivas superiores, entendidas desde una óptica conexionista y no localizacionista[28] .

La base de datos científica PubMed introduce en el año 1982 la definición de plasticidad neuronal (termino MeSH o palabra clave), como la capacidad del sistema nervioso de cambiar su reactividad, siendo resultado de activaciones sucesivas, y la categoriza como un proceso fisiológico del sistema nervioso[29].

Numerosos estudios han indicado que la producción, diferenciación y supervivencia de neuronas nuevas, donde no todas son funcionales en etapas inmaduras, son procesos plásticos, regulados por la experiencia; la neuro genésis se ha descrito que persiste en el adulto en ciertas regiones cerebrales, como son el hipocampo, mucosa olfatoria y zona periventricular[30]. Una forma de materializarse el proceso neuroplástico es a través de la corteza cerebral. Es así como se habla de plasticidad cortical, y varios autores la dividen en dos subprocesos a saber: plasticidad cortical fisiológica (sustrato del aprendizaje y de la memoria humana, y subproceso que se lleva a cabo en el neuro

desarrollo), y plasticidad cortical patológica (que es subdividida en adaptativa y en mal adaptativa)[31-32].

La neuroplasticidad es la base y fundamento de los procesos experimentales y clínicos de neuro rehabilitación. Por tal motivo, en el año 2006 se define la neuroplasticidad como un proceso continuo a corto, mediano y largo plazo de remodelación de mapas neurosinápticos, que optimiza el funcionamiento de las redes cerebrales durante la filogenia, ontogenia y posterior a injurias del sistema nervioso[33].

La neuroplasticidad que se da durante la ontogenia, para la elaboración de nuevos circuitos inducidos por el aprendizaje y mantenimiento de las redes neuronales tanto en el adulto como en el anciano, se denomina plasticidad natural. Posterior a lesiones periféricas y/o centrales del sistema nervioso hay remodelación o cambios que subyacen a la recuperación clínica parcial o completa, y se denomina plasticidad post lesional[34].

Bruce Dobkin, uno de los mayores expertos en plasticidad neuronal en el campo clínico, divide los mecanismos plásticos en dos grupos: plasticidad de redes neuronales y plasticidad en las sinapsis[35]. La Tabla 1 muestra cada una de estas formas de plasticidad.

Una de las definiciones más completas e integras fue descrita por la Dra. Mary L. Dombovy en el año 2011, donde refiere que la plasticidad son cambios en las redes neuronales en respuesta al entrenamiento, a la injuria, rehabilitación, farmacoterapia, estimulación eléctrica y/o magnética, y a terapias génicas y de células madres[36]. Es así, que la plasticidad del SNC incluye la neuro génesis, la apoptosis, los brotes dendríticos y axónicos, PLT de la transmisión sináptica, DLT de la transmisión sináptica,

reclutamiento de la corteza adyacente y reclutamiento del hemisferio contralateral[37-38-39].

A partir de lo anterior, se sabe que el sistema nervioso posee más de un mecanismo de neuroplasticidad. Entre ellas se encuentran la plasticidad sináptica y la plasticidad de la excitabilidad neuronal intrínseca y las anteriormente mencionadas. El nivel de complejidad es tan elevado, que la comprensión de este fenómeno biológico requiere del enfoque de una biología de sistemas, modelos computacionales de plasticidad sináptica y neuro informática[40].

Principales procesos genéticos, bioquímicos y fisiológicos de la neuroplasticidad

Los procesos biomoleculares de tipo neurobioquímico, neurogenómico y neuroproteómico, permiten que la respuesta neuronal frente a entradas o señalizaciones no siempre se encuentre programada de una manera constitutiva[41]. A continuación *mencionaremos estos procesos.*

Genética y expresión proteica en la plasticidad cerebral

A partir de la era post genómica, con trabajos de genética y expresión proteica, necesarios para la adquisición y desarrollo del lenguaje humano[42], se dio inicio a una nutrida serie de descubrimientos que revelaron productos de genes inmediatos en la plasticidad sináptica (tipo gen FOX, Homer1a y NACC-1)[43], señalización proteica de cambios neuroplásticos en corteza frontal y prefrontal, factores de crecimiento como el factor neurotrófico cerebral (BDNF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento derivado de insulina (IGF) y las Apo proteínas E. La

homeostasis neuroplástica mediada en gran medida por el IGF[17] y los mecanismos moleculares de la plasticidad sináptica[44], desempeñan un papel importante en la regulación de procesos neurogénicos(nacimiento celular, promoción, maduración y mantenimiento neuronal[45-46].

El gen FOXP2 es uno de los genes de neuroplasticidad mas estudiado hasta el momento, puesto que el lenguaje como proceso innato y adquirido, requiere de procesos de plasticidad fisiológica y natural. Dicho gen se expresa en los circuitos motores relacionados con el lenguaje y habla(ganglios basales, tálamo, olivas inferiores y cerebelo). Pertenece a un miembro de la gran familia FOX, factores de transcripción[46]. Las mutaciones del FOXP2 están asociados con dificultades en el aprendizaje y adquisición del lenguaje, y su normal expresión está involucrado en la producción de secuencias de movimientos coordinados orofaciales[44]. Existen otros genes como los alelos 2 y 3 de las Apo proteínas E, que parecen estar relacionados con una mayor capacidad de reparación sináptica, por lo cual son capaces de inducir mejoras en la neuroplasticidad[47-48].

Neuro bioquímica y fisiología de algunos procesos de plasticidad cerebral

La neuroplasticidad posee varios mecanismos de orden eléctrico, genético, estructural, bioquímico y funcional que representan más un continuo, que elementos individuales y aislados[49]. A continuación se revisaran los principales procesos químicos y fisiológicos de la plasticidad neuronal y extra neuronal.

Plasticidad neuronal

Hasta el momento las rutas biomoleculares de plasticidad neuronal, para lograr la potenciación a largo término (PLT) y la depresión a largo término (DLT), procesos que se necesitan en la memoria y el olvido respectivamente, son dos: la excitabilidad intrínseca (dependiente de cambios en las propiedades de los canales iónicos), y la plasticidad sináptica (cambios en la fuerza o intensidad en la sinapsis entre dos neuronas). Frente a este nivel, se adiciona que los mecanismos específicos de actividad sináptica y neuronal para producir PLT y DLT, varían de acuerdo al tipo de neurona y región del cerebro involucrada[50].

Desde una visión molecular, uno de los tantos puntos cruciales que se requieren para llevar a cabo un fenómeno neuroplástico por PLT y/o DLT, es la concentración y manejo celular del calcio (Ca^{2+})[51]. La PLT depende usualmente de receptores tipo NMDA (N-metil-D-aspartato), AMPA y Kainato. El proceso de DLT requiere canales tipo L de Ca^{2+} y receptores metabotrópicos de glutamato (RmGlu)[52-53].

La liberación pre sináptica de glutamato y la despolarización neuronal post sináptica elevan el nivel de Ca^{2+} . En este primer paso se requiere, según el tipo de neurona, la activación de receptores NMDA, RmGlu y canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje (CCDV)[54]. Una vez se produce lo anterior, a nivel de receptores transmembrana, se da comienzo a una serie de rutas de señalización, a través de proteínas kinasas y fosfatasa que inducen, mantienen o amplifican la plasticidad sináptica, y se involucra en este paso los receptores tipo AMPA. El Ca^{2+} activa la proteína kinasa 2 dependiente de calmodulina- Ca^{2+} (PKDCAL2), la cual fosforila la subunidad GluR1 AMPAR. Este proceso intermediario, aumenta el número de AMPAR funcionales[55].

Cuando se libera dopamina, noradrenalina y/o adenosina (neurotransmisores), los receptores Dopamina D1, α -adrenérgicos y de adenosina tipo 2A, utilizan proteínas G acopladas para activar adenilato ciclasa y así inducir PLT. El AMP cíclico producido, activa la proteína kinasa A que fosforila la subunidad GluR1 AMPAR[56].

Si el interés de la red neuronal, de acuerdo a las señales de entrada, es producir una forma de plasticidad sináptica estable y persistente, se requiere de vías que involucren el receptor de tirosina kinasas que modulen la transcripción genética y la transducción proteica[57].

Se resalta, como las rutas bioquímicas inducen fenómenos genómicos y proteómicos según la red neuronal, relevancia biológica de la información, u otras actividades desconocidas hasta el momento. De manera que las entradas sinápticas y la actividad neuronal, activan una red o redes bioquímicas, las cuales llevan a la fosforilación de AMPAR, transcripción génica y síntesis proteica, activando la plasticidad. Lo anterior lleva a que la plasticidad sináptica(uno de los mecanismos de la neuroplasticidad), sea dinámica y se posicione como el engranaje biomolecular que enlaza el ambiente externo lleno de sensaciones, con el ambiente interno de realidad cerebral, que posee un lenguaje binario, inspirado en modificaciones postraslacionales de las proteínas intra y extra neuronales [58]. % estamos frente a un sistema nervioso increíblemente sutil y complejo, que genera la actividad humanañ no todas las conexiones del SNC son de tipo binarioñ son más bien moduladas con muchos estados de activación o desactivaciónñ +[59].

La capacidad de producir PLT cambia de acuerdo a la red neuronal involucrada. En el hipocampo y en la neocorteza cerebral, la PLT requiere de la presencia de PKDCAL2, y el hipocampo particularmente necesita además RmGlu[45]. Los PLT originados del *striatum* (subcircuito conformado por ganglios de la base a nivel subcortical), necesitan proteína kinasa A. En el cerebelo es requerida la presencia de proteína kinasa C para producir PLT.

Lo anterior indica, que si bien la neuroplasticidad es un proceso fisiológico, hay diferencias en sus vías y componentes según la estructura encefálica involucrada[60].

Plasticidad extraneuronal

Los fenómenos neuroplásticos no solo ocurren a nivel del ambiente intraneuronal e intersináptico (no es un asunto solo entre neuronas), sino que al parecer también hay procesos en el ambiente extracelular, tipo inducción de moléculas de adhesión celular [61] y procesos plásticos asociados al astrocito (célula principal que compone la matriz extracelular)[62].

La plasticidad que obedece más al orden de la biología neuronal e interneuronal, requiere participación de la neuroglia que ejecuta acciones de neovascularización, regulación energética, modulación metabólica[63], regulación astrocítica de la corriente de calcio para sinaptogénesis[64] y señalización neuronal. Por lo tanto, existen procesos neuroplásticos de orden extraneuronal[65].

Desde el año 2000 las cadenas de monosacáridos o glicanos, son componentes reconocidos en diversos procesos de interacción neuronal como: migración celular, crecimiento neurítico, formación sináptica y eficiencia-modulación sináptica[66].

En las interacciones celulares del tejido nervioso es necesaria la presencia de carbohidratos y proteínas. Uno de los glicanos reconocidos es el ácido polisiálico-APS, que se encuentra asociado con la superfamilia de inmunoglobulinas y moléculas neuronales de adhesión celular (sigla en inglés, NCAM). Al parecer el APS ejerce funciones durante la regeneración de axones y dendritas después de una lesión, y ha sido identificada su expresión en regiones plásticas cerebrales, como en hipocampo en modelos murinos[67]. Los glicanos hacen parte del desarrollo, regeneración y plasticidad sináptica del sistema nervioso. Las integrinas son moléculas estructurales de la matriz extracelular; sus receptores también llevan a cabo señalización y funciones reguladoras neuronales en procesos fisiológicos tipo memoria y fisiopatológicos como la inflamación, cicatrización de heridas, metástasis, focos epileptogénicos, angiogénesis y lesiones tumorales. Tienen capacidad de disminuir corrientes citotóxicas de glutamato modulando los canales NMDA y AMPA[68]. Otras moléculas que conforman la matriz extracelular son las neurotrofinas; estas controlan la supervivencia y diferenciación de las neuronas funcionando de manera estrecha con el factor de crecimiento nervioso y el BDNF[69].

Conclusiones

El tejido nervioso se considera un sistema dinámico, adaptable y plástico. La neuroplasticidad es inherente al sistema nervioso, y está en común unión con las visiones localizacionistas y conexionistas de la comprensión moderna del funcionamiento cerebral.

La neuroplasticidad es un proceso fisiológico múltiple y generalizado a la biología cerebral, pero a su vez particular de cada red y/o microambiente neuronal; representa

una temática compleja que requiere involucrar procesos, productos y componentes de la bioquímica básica y clínica, puesto que tal proceso no obedece únicamente a modificaciones estructurales de un conjunto de dendritas, sino a adaptaciones intra y extracelulares que ocupan más de una ruta de señalización biomolecular. Es así, como los procesos biomoleculares químicos, genómicos y proteómicos, permiten que la respuesta neuronal frente a entradas o señalizaciones no siempre se encuentre programada de una manera constitutiva. La neuroplasticidad, por tanto, es un proceso continuo de remodelación de mapas neurosinápticos que se da tanto en ausencia como en presencia de una noxa cerebral.

La plasticidad sináptica por PLT y DLT requiere de receptores NMDA, canales tipo L de Ca^{2+} y RmGlu, y su amplificación necesita la acción de receptores AMPA, Kainato, proteínas kinasas, fosfatasas y PKDCAL2. El andamiaje de una plasticidad sináptica estable y persistente, requiere de vías que involucren el receptor de tirosina kinasas, las cuales pueden modular la transcripción genética y transducción proteica. La transducción proteica, ligada a modificaciones postraslacionales mas los fenómenos extracelulares, origina la neuroplasticidad extraneuronal, donde obtienen un rol protagónico la bioquímica de los glicanos, las NCAM y los astrocitos.

Conocer este tipo de temas constituye a mediano y largo plazo, blancos farmacológicos en el manejo clínico referente a prevención, tratamiento y rehabilitación de enfermedades neurológicas, y redefinen la biología cerebral desde una perspectiva filogenética, básica y clínica. Los profesionales de la salud involucrados en el área de la neuro-rehabilitación clínica, tanto farmacológica como no farmacológica, deben conocer el sustrato neurofisiológico y neuroquímico de los fenómenos plásticos cerebrales, ya

que es una herramienta de incontable valor para respaldar un plan dirigido, controlado, replicable e intensivo de neuro-rehabilitación.

Tabla 1. Mecanismos biológicos de plasticidad cerebral

Mecanismos de plasticidad en las redes neuronales	Mecanismos de plasticidad en las sinapsis
Recuperación de la excitabilidad neuronal (equilibrio iónico celular y axónico, reabsorción del edema y residuos hemáticos, diasquisis reversa transináptica)	Modulación neuronal de la señalización intracelular (dependiente de factores neurotróficos y de proteína kinasas)
Actividad en vías neuronales parcialmente indemnes	Plasticidad sináptica (modulación de la transmisión basal, hipersensibilidad por denervación, desenmascaramiento sináptico dependiente de actividad, brotes dendríticos)
Plasticidad representacional con neuronas tipo ensamble	Brotes axonales y dendríticos de colaterales ilesas
Reclutamiento de redes paralelas no ordinariamente activas	Regeneración axonal (expresión genética de proteínas de remodelación, modulación de factores neurotróficos)
Reclutamiento de subcomponentes en redes distribuidas	
Modulación de la excitabilidad de subredes por neurotransmisores	

Tomado y adaptado de: Dobkin B, Carmichael T. Principles of recovery after stroke. In Barnes MP, Dobkin B, Bogousslavsky J (eds). Recovery after stroke. Cambridge University Press, 2005. p.52

Bibliografía

1. Valdez R. Maduración, Lesión y Plasticidad Del Sistema Nervioso. Primera edición 2007, Mexico. (P 20-62).

2. Faigle R, Song H. Signaling mechanisms regulating adult neural stem cells and neurogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Feb;1830(2):2435-48.
3. J Head. Concepts of CNS plasticity in the context of brain damage and repair. *Trauma Rehabil*. 2003 Jul-Aug;18(4):317-41.
4. Bustamante B. *Neuroanatomía funcional y clínica*. Cuarta edición 2007, Colombia. (P 53-75).
5. Grossberg S. Adaptive Resonance Theory: how a brain learns to consciously attend, learn, and recognize a changing world. *Neural Netw*. 2013 Jan;37:1-47.
6. Zhou Y, Tanaka T, Sakurai H. Regulation of receptor tyrosine kinases by Ser/Thr phosphorylation. *Seikagaku*. 2013 Jun;85(6):462-8.
7. Broca, M. P. Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphémie (Perte de la Parole). *Bulletin de la Société Anatomique Paris* 1861;6:330. 357.
8. Wernicke C. *Der aphasische Symptomencomplex. Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis*. Breslau, Cohn und Weigert, 1874.
9. Ramón y Cajal S. Estructura de los centros nerviosos de las aves. *Rev Trim Histol Norm Pato* 1888; 1: 1-10.
10. Mazzarello, Paolo. Golgi's Scientific Biography, *Journal of the History of the Neurosciences* 1999; 8(2):121-131.
11. Kandel E. *Principios de Neurociencia*. Cuarta edición 2001, España. (P 5-36).

12. Giovanni Berlucchi. The Origin of the Term Plasticity in the Neurosciences: Ernesto Lugaro and Chemical Synaptic Transmission. *Journal of the History of the Neurosciences* 2002, Vol. 11, No. 3, pp. 305±309.
13. Edward G. Jones. Plasticity and Neuroplasticity. *Journal of the History of the Neurosciences* 2004, Vol. 13, No. 3, p. 293.
14. Dennis M. Margaret Kennard (1899-1975): not a 'principle' of brain plasticity but a founding mother of developmental neuropsychology. *Cortex*. 2010 Sep;46(8):1043-59.
15. Finger S, Wolf C. The Kennard effect before Kennard. The early history of age and brain lesions. *Arch Neurol*. 1988 Oct; 45(10):1136-42.
16. Hebb D. The effect of early experience on problem solving at maturity. *Am Psychol* 1947; 2:737-745.
17. Levi-Montalcini R, Angeletti PU. Nerve growth factor. *Physiol Rev* 1968;48:534-569.
18. Raisman G, Field PM. A quantitative investigation of the development of collateral reinnervation after partial deafferentation of the septal nuclei. *Brain Res* 1973;50:241-264..
19. Merzenich, M. M. et al. Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J. Comp. Neurol*. 1984; 224:591. 605.
20. Kaas, J. H., Merzenich, M. M. & Killackey, H. P. The reorganization of somatosensory cortex following peripheral nerve damage in adult and developing mammals. *Annu. Rev. Neurosci.*1983; 6:325. 356.
21. Wall, P. D. & Egger, M. D. Formation of new connections in adult rat brains following partial deafferentation. *Nature* 1971; 232:542. 545.
22. Stein DG. Concepts of CNS plasticity and their implications for understanding recovery after brain damage. In: Zasler ND, Katz DI, Zafonte RD, editors. *Brain injury medicine : principles and practice*. New York, NY: Demos Medical Publishing, 2007:97-108.

23. Jones TA, Alled RP, Adkins DL, Hsu JE, O Bryant A. Remodeling the brain with behavioral experience after stroke. *Stroke*. 2009 Mar;40(3Suppl): S136-8.
24. Fawcett J. Molecular control of brain plasticity and repair. *Prog Brain Res*. 2009; 175:501-9.
25. Mary L. Dombrov. Introduction: the evolving field of Neurorehabilitation. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2011;17(3):443-448.
26. Lee TW, Tsang VW, Birch NP.aptic plasticity-associated proteases and protease inhibitors in the brain linked to the processing of extracellular matrix and cell adhesion molecules. *Neuron Glia Biol*. 2008 Aug;4(3):223-34.
27. Frackowiak RS, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC. The cerebral basis of functional recovery. In: *Human Brain Function*. San Diego, Calif: Academic Press; 1997:275-299.
28. Phillips S, Wilson WH. Categorical compositionality: a category theory explanation for the systematicity of human cognition. *PLoS Comput Biol*. 2010 Jul 22 ;6(7):e1000858.
29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=plasticity> [http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/]
30. Glasper ER, Schoenfeld TJ, Gould E. Adult neurogenesis: optimizing hippocampal function to suit the environment. *Behav Brain Res*. 2012 Feb 14;227(2):380-3.
31. Conforto AB, Cohen LG, dos Santos RL, Scaff M, Marie SK. Effects of somatosensory stimulation on motor function in chronic cortico-subcortical strokes. *J Neurol*. 2007 Mar;254(3):333-9.
32. Floel A, Cohen LG. Translational studies in neurorehabilitation: from bench to bedside. *Cogn Behav Neurol*. 2006 Mar;19(1):1-10.
33. Duffau H. Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *J Clin Neurosci*. 2006 Nov;13(9):885-97.
34. Newton SS, Fournier NM, Duman RS. Vascular growth factors in neuropsychiatry. *Cell Mol Life Sci*. 2013 May;70(10):1739-52.

35. Dobkin B, Carmichael T. Principles of recovery after stroke. In Barnes MP, Dobkin B, Bogousslavsky J (eds). Recovery after stroke. Cambridge University Press, 2005. p.47-66.
36. Mary L. Dombovy. Introduction: the evolving field of Neurorehabilitation. Continuum Lifelong Learning Neurol 2011;17(3):443-448.
37. Fawcett J. Molecular control of brain plasticity and repair. Prog Brain Res. 2009; 175:501-9.
38. Johnston MV. Plasticity in the developing brain: implicatios for rehabilitation. Dev Disabil Res Rev. 2009; 15(2):94-101.
39. Ward NS, Cohen LG. Mechanisms unserlying recovery of motor function after stroke. Arch Neurol.
40. Mathern GW, Babb TL, Mischel PS, Vinters HV, Pretorius JK, Leite JP, Peacock WJ. Childhood generalized and mesial temporal epilepsies demonstrate different amounts and patterns of hippocampal neuron loss and mossy fibre synaptic reorganization. Brain. 1996 Jun;119 (Pt 3):965-87.
41. Coba MP, Pocklington AJ, Collins MO, Kopanitsa MV, Uren RT, Swamy S, Croning MD, Choudhary JS, Grant SG. Neurotransmitters drive combinatorial multistate postsynaptic density networks. Sci Signal. 2009 Apr 28;2(68):ra19.
42. Vargha-Khadem F, Gadian DG, Copp A, Mishkin M. FOXP2 and the neuroanatomy of speech and language. Nat Rev Neurosci. 2005 Feb;6(2):131-8.
43. Paoletti P, Bellone C, Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. Nat Rev Neurosci. 2013 Jun; 14(6):383-400.
44. Kalivas PW. How do we determine which drug-induced neuroplastic changes are important? Nat Neurosci. 2005 Nov;8(11):1440-1.
45. Lauriat TL, Dracheva S, Kremerskothen J, Duning K, Haroutunian V, Buxbaum JD, Hyde TM, Kleinman JE, McInnes LA. Characterization of KIAA0513, a novel signaling molecule that interacts with modulators of neuroplasticity, apoptosis, and the cytoskeleton. Brain Res. 2006 Nov 22;1121(1):1-11.
46. Henriksson R, Kuzmin A, Okvist A, Harper C, Sheedy D, Garrick T, Yakovleva T, Bakalkin G. Elevated synaptophysin I in the prefrontal cortex of human chronic alcoholics. Synapse. 2008 Nov;62(11):829-33.
47. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. Nat Rev Neurosci. 2009 Dec;10(12):861-72.

48. Muruyama N, moritake K, Ando S, Yamasaki T, Matsumoto Y. The role of cerebral cyst formation in the intractability of epilepsy. *Neurol Res.* 2006 Dec; 28(8):810-7.
49. Elluru RG, Blom GS, Brady ST. Fast axonal transport of kinesin in the rat visual system: functionality of kinesin heavy chain isoform.
50. Raynaud F, Janossy A, Dahl J, Bertaso F, Perroy J. Shank3-Rich2 interaction regulates AMPA receptor recycling and synaptic long-term potentiation. *J Neurosci.* 2013 Jun 5; 33(23): 9699-715.
51. Coba MP, Pocklington AJ, Collins MO, Kopanitsa MV, Uren RT, Swamy S, Croning MD, Choudhary JS, Grant SG. Neurotransmitters drive combinatorial multistate postsynaptic density networks. *Sci Signal.* 2009 Apr 28;2(68):ra19.
52. Collins MO, Yu L, Coba MP, Husi H, Campuzano I, Blackstock WP, Choudhary JS, Grant SG. Proteomic analysis of in vivo phosphorylated synaptic proteins. *J Biol Chem.* 2005 Feb 18;280(7):5972-82.
53. Jin DZ, Guo ML, Xue B, Mao LM, Wang JQ. Differential Regulation of CaMKII Interactions with mGluR5 and NMDA Receptors by Ca²⁺ in Neurons. *J Neurochem.* 2013 Aug 24.
54. Rogawski MA. AMPA receptors as a molecular target in epilepsy therapy. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2013;(197):9-18.
55. Selemon LD. A role for synaptic plasticity in the adolescent development of executive function. *Transl Psychiatry.* 2013 Mar 5;3:e238.
56. Zhou Y, Tanaka T, Sakurai H. [Regulation of receptor tyrosine kinases by Ser/Thr phosphorylation]. *Seikagaku.* 2013 Jun;85(6):462-8.
57. Chowdhury D, Marco S, Brooks IM, Zanduetta A, Rao Y. Tyrosine phosphorylation regulates the endocytosis and surface expression of GluN3A-containing NMDA receptors. *J Neurosci.* 2013 Feb 27;33(9):4151-64.
58. Lai KO, Wong AS, Cheung MC, Xu P, Liang Z. TrkB phosphorylation by Cdk5 is required for activity-dependent structural plasticity and spatial memory. *Nat Neurosci.* 2012 Nov;15(11):1506-15.

59. Tansey KE, McKay WB, Kakulas BA. Restorative neurology: consideration of the new anatomy and physiology of the injured nervous system. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Jun;114(5):436-40.
60. Nevian T, Sakmann B. Spine Ca²⁺ signaling in spike-timing-dependent plasticity. *J Neurosci*. 2006 Oct 25;26(43):11001-13.
61. Koch G, Ponzo V, Di Lorenzo F, Caltagirone C, Veniero D. Hebbian and anti-Hebbian spike-timing-dependent plasticity of human cortico-cortical connections. *J Neurosci*. 2013 Jun 5;33(23):9725-33.
62. D'Antonio G, Macklin P, Preziosi L. An agent-based model for elasto-plastic mechanical interactions between cells, basement membrane and extracellular matrix. *Math Biosci Eng*. 2013 Feb 1;10(1):75-101.
63. Volman V, Bazhenov M, Sejnowski TJ. Divide and conquer: functional segregation of synaptic inputs by astrocytic microdomains could alleviate paroxysmal activity following brain trauma. *PLoS Comput Biol*. 2013;9(1):e1002856.
64. McRae PA, Porter BE. The perineuronal net component of the extracellular matrix in plasticity and epilepsy. *Neurochem Int*. 2012 Dec;61(7):963-72.
65. Kleene R, Schachner M. Glycans and neural cell interactions. *Nat Rev Neurosci*. 2004 Mar;5(3):195-208.
66. Kleene R, Schachner M. Glycans and neural cell interactions. *Nat Rev Neurosci*. 2004 Mar;5(3):195-208.
67. Seki T. Microenvironmental elements supporting adult hippocampal neurogenesis. *Anat Sci Int*. 2003 Jun;78(2):69-78.

68. Wu X, Reddy DS. Integrins as receptor targets for neurological disorders. Pharmacol Ther. 2012 Apr;134(1):68-81.

69. Adams DS, Hasson B, Boyer-Boiteau A, El-Khishin A, Shashoua VE. A peptide fragment of ependymin neurotrophic factor uses protein kinase C and the mitogen-activated protein kinase pathway to activate c-Jun N-terminal kinase and a functional AP-1 containing c-Jun and c-Fos proteins in mouse NB2a cells. J Neurosci Res. 2003 May 1;72(3):405-16.