

# PLASTICIDAD SINÁPTICA Y SU PAPEL EN LA RECUPERACIÓN DEL MOVIMIENTO TRAS INFARTO CEREBRAL

## SYNAPTIC PLASTICITY AND ITS ROLE ON MOVEMENT RECOVERY AFTER STROKE

Luis Núñez Jaramillo\*, Rocío Laviada Delgado\*\*



### RESUMEN

La plasticidad sináptica es un mecanismo por medio del cual el sistema nervioso re-estructura sus redes neuronales, generando cambios en la forma en la que procesa diferentes estímulos. Este mecanismo es la base de procesos como el aprendizaje, el desarrollo neuronal y la recuperación de funciones tras daño neuronal de diferente índole. El infarto cerebral es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, y entre sus secuelas más frecuentes se encuentra la pérdida de la capacidad de movimiento en alguna extremidad. Existen diferentes terapias de rehabilitación cuyo objetivo es lograr la recuperación del movimiento en estas extremidades, lo que requiere del establecimiento de cambios plásticos a nivel del sistema nervioso central. En el presente trabajo

revisamos algunas terapias cuya efectividad en la inducción de plasticidad sináptica, así como en la recuperación del movimiento ya ha sido estudiada.

**Palabras clave:** plasticidad sináptica, daño cerebral, estimulación ambiental, infarto cerebral

### ABSTRACT

Synaptic plasticity is a mechanism through which nervous system reshape its neural networks, producing a change in the way it processes different stimuli. This mechanism underlies processes such as learning, neural development and the recovery of brain damage produced by different sources. Stroke is one of the leading causes of death worldwide, and movement loss of some limb is among its most frequent sequels.

There are currently a number of rehabilitation therapies whose objective is to achieve limb movement recovery, a goal that requires the establishment of plastic changes on central nervous system. Herein we review some therapies whose ability to induce plastic changes, as well as to produce limb movement recovery have been already studied.

**Key words:** synaptic plasticity, brain damage, environmental stimulation, stroke

### INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso central tiene la importante función de regular procesos tan fundamentales como la cognición, emoción, planeación, sensación, percepción, etc. Para llevar a cabo estas funciones es de vital importancia el

\* Médico General. Profesor Investigador de Tiempo Completo. División de Ciencias de la Salud. Universidad de Quintana Roo.

\*\* Maestra en Ciencias. Profesor Investigador de Tiempo Completo. División de Ciencias de la Salud. Universidad de Quintana Roo.

papel de las neuronas, que junto con las células gliales conforman el sistema nervioso (central y periférico).<sup>(1)</sup> Las neuronas reciben señales provenientes de otras células, integran la información recibida y generan una respuesta apropiada al estímulo.<sup>(2)</sup>

La forma en que se comunican las neuronas entre sí es mediante sinapsis. Por ejemplo, en el caso del arco reflejo, la “red” de conexiones que necesitamos para llevar a cabo este proceso es relativamente simple.<sup>(2)</sup> Sin embargo, en el sistema nervioso central desarrollamos procesos cognitivos sumamente complejos que requieren una respuesta más elaborada. Por ejemplo, cuando nuestra mirada encuentra un rostro conocido, diferentes zonas de nuestro cerebro se activan de forma prácticamente simultánea para poder percibir la imagen, procesarla, identificar que se trata de una persona, de hecho un conocido, y traer a la mente una serie de conceptos asociados a esta persona (me agrada o no, de donde la conozco, es casada, tiene hijos, donde vive, etc.), información que determinará la forma en la que interactuaremos con ella. Todo esto en fracciones de segundo.<sup>(1,3)</sup>

Tomando en cuenta el trabajo de recepción e integración que deben llevar a cabo las neuronas, es de esperarse que la funcionalidad de estos procesos dependa de las “rutas” de procesamiento de información que tengamos establecidas. Este “cableado” de la información es un proceso que da lugar a las redes neuronales que sustentan todos los procesos que el sistema nervioso central deberá llevar a cabo, desde las funciones motoras hasta las funciones cognitivas superiores. Sin embargo, esta capacidad de modificar el “cableado” del sistema nervioso central es una habilidad que mantenemos durante toda la vida.<sup>(4)</sup> A esta capacidad de modificar las conexiones sinápticas se le llama plasticidad sináptica.

### **Plasticidad sináptica.**

La plasticidad sináptica es un mecanismo por medio del cual se produce un cambio en el número o la intensidad de las conexiones sinápticas como consecuencia de su uso. Uno de los ejemplos

más representativos del papel de la plasticidad sináptica en el cerebro adulto es el proceso cognitivo del aprendizaje.<sup>(5,6)</sup> Por ejemplo, conocemos a una persona que usa un determinado perfume, y esa persona nos agrada mucho, la próxima vez que detectemos este mismo aroma nos recordará a la persona que lo usaba, en qué condiciones la conocimos e inclusive el tipo de relación que mantenemos con esa persona. El estímulo que encontramos la primera y la segunda vez es exactamente el mismo, pero en la segunda ocasión que lo encontramos despierta en nosotros un recuerdo muy complejo. Dado que la información que entra al cerebro es exactamente la misma (en este caso el aroma del perfume), lo que debe cambiar es la forma en la que procesamos esta información. Es decir, al formar un recuerdo del perfume incorporamos toda la información mencionada anteriormente, de manera que al evocar este recuerdo se evoca también toda la información que le rodea. Para lograr esto, la formación de esta memoria implica cambiar la forma en que el estímulo es procesado en el cerebro, creando, fortaleciendo o debilitando conexiones sinápticas en diferentes regiones del sistema nervioso central, es decir, generando un cambio plástico.

Si bien la plasticidad sináptica ha sido fuertemente asociada a la formación de memorias, esta no es su única función, debido a que todo aquel proceso que requiera modificar la forma en la que un estímulo es procesado requiere de un cambio plástico, por lo que es fundamental para procesos tan variados como el desarrollo neuronal y la recuperación de funciones tras daño cerebral originado por diferentes causas como la isquemia, infarto cerebral, enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer<sup>(7-10)</sup>, y la epilepsia<sup>(11,12)</sup>, dado que todos estos procesos implican el re-arreglo de circuitos neuronales.

### **Inducción de plasticidad sináptica.**

Esta reconstrucción de las redes neuronales puede ser apoyada de manera externa mediante estimulación sensorial o cognitiva.<sup>(10)</sup> Uno de los modelos de estimulación externa de procesos

de plasticidad sináptica es el efecto del corte de las vibrisas sobre la corteza de barril en los ratones, la cual está ubicada en la corteza sensorial y está organizada en zonas que responden a la estimulación de cada uno de las vibrisas del ratón. Se ha reportado que el cortar las vibrisas produce un decremento en la cantidad de espinas dendríticas (zonas de las dendritas donde se llevan a cabo los contactos sinápticos) en el área correspondiente a esa vibrisa en la corteza de barril, así como un incremento en la respuesta neuronal al estimular la vibrisa contigua. Esto se debe a un incremento en la estabilización de las espinas dendríticas de la corteza de barril en las 2-3 semanas siguientes al corte de la vibrisa. Se han encontrado resultados similares en la corteza visual tras privar de estimulación a un ojo, lo que lleva a un cambio en el “dominio ocular”.<sup>(10)</sup>

### **Estimulación ambiental y plasticidad sináptica. Modelos animales**

En el ejemplo anterior el evento de plasticidad sináptica es inducido por una lesión (cortar una vibrisa o privar de estimulación un ojo). Sin embargo, la plasticidad sináptica también puede ser inducida en condiciones no patológicas. Desde mediados del siglo XX, Donald Hebb propuso que el ambiente en el cuál se desarrolla un organismo influirá profundamente en sus capacidades cognitivas. Esto lo comprobó en primera instancia al observar que aquellas ratas que llevaba a su casa como mascotas presentaban un desempeño muy superior al de sus compañeras de camada al ejecutar diferentes tareas conductuales. Posteriormente, diversos grupos estandarizaron lo que hoy en día se usa comúnmente en el laboratorio como un ambiente enriquecido.<sup>(13)</sup> La finalidad de las modificaciones al hábitat para generar ambientes enriquecidos, es el incrementar la estimulación sensorial, cognitiva y motora en los animales que lo habitan, en comparación con la que obtienen en condiciones de laboratorio habituales.<sup>(14)</sup> En ocasiones, estos ambientes enriquecidos también incluyen la interacción social con otros miembros de su especie, creando hábi-

tats grandes donde colocan de 8 a 12 animales, e incluyen una gran variedad de objetos. <sup>(13, 14)</sup>

Se ha demostrado que la exposición de los animales a ambientes enriquecidos genera un importante número de cambios plásticos en el sistema nervioso central, así como mejoras en las capacidades cognitivas de estos organismos. Por ejemplo, el mantenimiento de ratas en un ambiente enriquecido produce cambios en el grosor de la corteza, número de espinas dendríticas y tamaño de las sinapsis de algunas poblaciones neuronales, incremento en la neurogénesis, incremento en los niveles de neurotrofinas como el Factor Neurotrófico Derivado de Cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) y Factor de Crecimiento Neuronal (NGF, por sus siglas en inglés), e incremento en la expresión de diferentes proteínas sinápticas. De igual manera, se ha reportado que la exposición a ambientes enriquecidos mejora el desempeño en diferentes tareas de aprendizaje espacial y no espacial. <sup>(13, 14)</sup> Dado que la exposición a ambientes enriquecidos induce fuertes cambios plásticos en el sistema nervioso central, usualmente acompañados de un mejor desempeño en tareas cognitivas, se ha propuesto su uso para el tratamiento de diferentes padecimientos neurológicos. Hoy en día existen reportes en la literatura que describen, en modelos animales, cómo la exposición a ambientes enriquecidos produce notables mejorías en diferentes modelos de daño neurológico, como la enfermedad de Huntington, Alzheimer, Parkinson, epilepsia, infarto cerebral, daño cerebral por trauma y epilepsia. <sup>(13, 14)</sup>

### **Estimulación ambiental y plasticidad sináptica en humanos. Recuperación tras infarto cerebral.**

En el 2004 la Organización Mundial de la Salud estimó que un total de 15 millones de personas sufrieron una enfermedad cerebrovascular (ECV) (9,7% de la mortalidad total), con un estimado de muerte anual de 5.7 millones de personas. <sup>(15)</sup>

En México, durante el 2010 la ECV ocupó el sexto lugar de las principales causas de defunción, con una tasa nacional de

28.8 por cada 100,000 habitantes y un peso relativo del 5.5% en la mortalidad total. En Quintana Roo, para el mismo año fue estimada una tasa de mortalidad de 14.9 por 100,000 habitantes con un peso relativo del 4.6%. <sup>(16)</sup>

La tendencia de la morbilidad en México es creciente y sostenida, con un incremento de 27.7% entre 2004 y 2010 (con cerca de 40 mil egresos el primer año vs casi 51 mil para 2010). A nivel nacional, durante el 2010 se estimaron en población general 50,869 egresos hospitalarios por ECV, con un peso relativo del 1.1%, de éstas cifras estimadas, 31,117 egresos correspondieron al grupo de 65 años y más con un peso relativo del 62.4%. El tiempo promedio de estancia hospitalaria en el 2010 fue estimado en 7.0 días. <sup>(16)</sup>

En Quintana Roo, para el 2010 se observó una tasa de egresos hospitalarios general de 34.2 por 100.000 habitantes. El grupo etáreo más afectado es el de 65 y más años, con una tasa de egreso estimada de 689.3 por 100.000 habitantes superando la tasa promedio nacional. <sup>(16)</sup>

Aproximadamente un tercio de los pacientes que sufren un infarto cerebral (IC) presentan una discapacidad persistente tras el episodio, siendo la discapacidad motora la más frecuente de estas. <sup>(17)</sup>

Las técnicas de rehabilitación buscan generar una recuperación motora (la capacidad de llevar a cabo el movimiento voluntario como antes del infarto) y funcional (que el paciente pueda llevar a cabo actividades de autocuidado y movilidad independiente). Esta recuperación debe estar acompañada por recuperación a nivel neuronal, produciendo una reorganización estructural y funcional del cerebro. <sup>(18)</sup> La plasticidad sináptica es el resultado principal de la comunicación entre el medio interno y el externo. Es un proceso involucrado tanto en la adquisición de nuevas habilidades como en la recuperación cerebral tras una lesión. <sup>(4)</sup>

Ocurre un cierto nivel de recuperación natural en los primeros meses posteriores al IC, pero una mejoría más notoria depende del empleo de estrategias que involucren el movimiento voluntario, repetitivo y funcionalmente relevante

del miembro afectado. <sup>(19)</sup> Existen diferentes terapias cuyo objetivo es lograr la recuperación de funciones perdidas tras un IC, entre las cuales se incluye el ejercicio, la caminadora, rehabilitación virtual en 3D, ejercicio apoyado por la familia entre otros. <sup>(20-25)</sup> En todos estos casos se logra un diferente nivel de recuperación. Interesantemente, se ha reportado que el fortalecimiento del músculo per se no produce una mejoría considerable en la recuperación del control del movimiento <sup>(26)</sup>, lo que resalta la importancia de las modificaciones a nivel de sistema nervioso central para poder lograr una recuperación más óptima de las funciones perdidas.

Es muy importante que la terapia elegida no sea completamente externa, sino que el paciente participe en el desarrollo de los movimientos durante la rehabilitación para que los cambios plásticos a nivel de sistema nervioso central ocurran de forma adecuada. Para fortalecer adecuadamente los sustratos neuronales que permiten el movimiento de las extremidades es importante que la rehabilitación retome las condiciones reales en las que la extremidad sería utilizada. Se ha reportado que las terapias orientadas a tareas ha producido mejores resultados <sup>(27)</sup>, dado que los logros obtenidos por medio de terapia de rehabilitación en la caminadora rara vez son transferidos a un uso funcional de las extremidades. <sup>(28)</sup>

En este sentido, una técnica muy utilizada en la rehabilitación de pacientes post-IC es el entrenamiento orientado a tareas, que enfatiza la práctica y repetición de una tarea específica. Este tratamiento lleva a la recuperación de funciones mediante el empleo de áreas corticales adyacentes al área dañada o reclutando otras zonas del cerebro.

Existe evidencia de que este tipo de rehabilitación produce cambios plásticos induciendo la reorganización de las áreas corticales empleadas para el desarrollo de la misma. Interesantemente, el ambiente en que se desarrolle esta tarea puede influir para lograr una respuesta óptima, por lo que el enriquecimiento ambiental es de fundamental importancia. Por ejemplo, el practicar el cepillado de dientes frente a un lavabo y espejo es mucho más efectivo que

hacerlo en medio de un cuarto de terapias sin estos estímulos ambientales.<sup>(18)</sup> Una terapia utilizada ampliamente para promover la recuperación de funciones en pacientes con hemiparesis en las extremidades superiores tras IC, es el restringir el uso de la extremidad menos afectada para promover el uso repetitivo de la parética, produciendo mejoras considerables en el movimiento de la extremidad afectada.<sup>(8, 18, 29, 30)</sup> Originalmente fue diseñado para tratar el “no uso aprendido”, que afectaba a pacientes que tras el IC no usaban el miembro afectado a pesar de que era funcional para ciertas tareas.<sup>(18)</sup> Se ha encontrado que el uso de este tratamiento produce cambios en la excitabilidad cortical, un agrandamiento de la representación cortical del miembro afectado, así como incrementos importantes en la materia gris de las zonas corticales sensoriales y motoras, así como en el hipocampo.<sup>(8, 18, 30)</sup>

Las visualizaciones son otra técnica empleada en la rehabilitación tras IC. Esta consiste en la creación de experiencias (auditivas, visuales, táctiles y cinestésicas) sin la presencia real de estos estímulos, en específico produ-

ciendo una representación interna del movimiento sin generar ninguna actividad motora. Esta técnica se basa en evidencias que indican que las rutas corticales que se activan al visualizar un movimiento son las mismas que se activan al llevar a cabo este mismo movimiento. Se ha observado que esta terapia produce reorganización cortical que correlaciona con la recuperación motora y funcional. Se recomienda que se use en combinación con alguna otra terapia (como la restricción de la actividad de la extremidad sana, o el entrenamiento orientado a tareas), y depende importantemente de la capacidad del paciente para generar visualizaciones complejas.<sup>(18)</sup>

Recientemente se ha comenzado a emplear también un método de rehabilitación basado en el entrenamiento virtual en tareas que son significativas para el paciente. Esto se lleva a cabo mediante el uso de equipos de realidad virtual (pueden o no ser de inmersión). Se ha reportado que esta técnica puede producir una recuperación motora importante en pacientes con hemiparesis crónica, asociada también a la inducción de reorganización cortical.<sup>(18)</sup>

A nivel mundial el IC es la segunda causa de muerte y una de las principales causas de discapacidad. La pérdida de movimiento funcional es una consecuencia muy frecuente en pacientes que sufrieron IC. Hoy en día los métodos usados para lograr la recuperación de funciones tras IC son preferencialmente aquellos que llevan a un cambio plástico en áreas cerebrales relevantes para estas tareas, ya que producen una mejora considerable, funcional y a largo plazo de la función motora. Todas estas técnicas emplean las bases del aprendizaje motor, el cual produce en diferentes regiones del cerebro un incremento en el número de espinas dendríticas, formación de sinapsis, alteración en las sinapsis existentes y liberación de neuroquímicos.<sup>(18)</sup> Por este motivo, es de vital importancia que el personal médico al decidir el tipo de terapia de rehabilitación que indica a un paciente de IC tome en cuenta las características de la inmovilidad de ese paciente, y la capacidad de la terapia de rehabilitación elegida para generar cambios plásticos que promuevan una rápida y eficiente recuperación del movimiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Squire LR, Bloom FE, McConnell SK, Roberts JL, Spitzer NC, Zigmond NJ. *Fundamental Neuroscience*. San Diego: Academic Press; 2003.
2. Mader SS. *Human Biology*. Eighth Edition ed. New York: McGraw-Hill; 2004.
3. Ramachandran VS, Blakeslee S. *Fantasmas en el cerebro*. Barcelona: Debate; 1999.
4. Landi D, Rossini PM. Cerebral restorative plasticity from normal ageing to brain diseases: a “never ending story”. *Restor Neurol Neurosci* 2010;28(3):349-366.
5. Lamprecht R, LeDoux J. Structural plasticity and memory. *Nat Rev Neurosci* 2004 Jan;5(1):45-54.
6. Jodar L, Kaneto H. Synaptic plasticity: stairway to memory. *Jpn J Pharmacol* 1995 Aug;68(4):359-387.
7. Di Filippo M, Tozzi A, Costa C, et al. Plasticity and repair in the post-ischemic brain. *Neuropharmacology* 2008 Sep;55(3):353-362.
8. Johnston MV. Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Dev Disabil Res Rev* 2009;15(2):94-101.
9. Johnston MV, Ishida A, Ishida WN, Matsushita HB, Nishimura A, Tsuji M. Plasticity and injury in the developing brain. *Brain Dev* 2009 Jan;31(1):1-10.
10. Holtmaat A, Svoboda K. Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nat Rev Neurosci* 2009 Sep;10(9):647-658.
11. Ben-Ari Y. Epilepsies and neuronal plasticity: for better or for worse? *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10(1):17-27.
12. Sperk G, Drexel M, Pirker S. Neuronal plasticity in animal models and the epileptic human hippocampus. *Epilepsia* 2009 Dec;50 Suppl 12:29-31.
13. Dhanushkodi A, Shetty AK. Is exposure to enriched environment beneficial for functional post-lesional recovery in temporal lobe epilepsy? *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32(4):657-674.
14. Nithianantharajah J, Hannan AJ. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2006 Sep;7(9):697-709.
15. World Health Organization. *The Atlas of Heart Disease and Stroke*. 2004 13 de octubre 2012 [citado]; Disponible en: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/resources/atlas/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/)
16. SINAVE/DGE/SALUD. Perfil Epidemiológico de las Enfermedades Cerebrovasculares en México. 2012 13 de octubre 2012 [citado]; 127]. Disponible en: [http://www.dgepi.salud.gob.mx/2010/PDFs/PUBLICACIONES/2012/Cerebrovasculares\\_Mexico\\_FINAL\\_junio12.pdf](http://www.dgepi.salud.gob.mx/2010/PDFs/PUBLICACIONES/2012/Cerebrovasculares_Mexico_FINAL_junio12.pdf)
17. Dimyan MA, Cohen LG. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. *Nat Rev Neurol* 2011 Feb;7(2):76-85.
18. Arya KN, Pandian S, Verma R, Garg RK. Movement therapy induced neural reorganization and motor recovery in stroke: a review. *J Bodyw Mov Ther* 2011 Oct;15(4):528-537.
19. Muralidharan A, Chae J, Taylor DM. Early detection of hand movements from electroencephalograms for stroke therapy applications. *J Neural Eng* 2011 Aug;8(4):046003.
20. Lin PY, Lin SI, Chen JJ. Functional near infrared spectroscopy study of age-related difference in cortical activation patterns during cycling with speed feedback. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2011 Jan;20(1):78-84.
21. Subramanian SK, Levin MF. Viewing medium affects arm motor performance in 3D virtual environments. *J Neuroeng Rehabil* 2011;8:36.
22. Chen JC, Lin CH, Wei YC, Hsiao J, Liang CC. Facilitation of motor and balance recovery by thermal intervention for the paretic lower limb of acute stroke: a single-blind randomized clinical trial. *Clin Rehabil* 2011 Sep;25(9):823-832.
23. Hancock NJ, Shepstone L, Rowe P, Myint PK, Pomeroy V. Clinical efficacy and prognostic indicators for lower limb pedalling exercise early after stroke: study protocol for a pilot randomised controlled trial. *Trials* 2011;12:68.
24. Galvin R, Cusack T, O'Grady E, Murphy TB, Stokes E. Family-mediated exercise intervention (FAME): evaluation of a novel form of exercise delivery after stroke. *Stroke* 2011 Mar;42(3):681-686.
25. Wu HC, Lin YC, Hsu MJ, Liu SM, Hsieh CL, Lin JH. Effect of thermal stimulation on upper extremity motor recovery 3 months after stroke. *Stroke* 2010 Oct;41(10):2378-2380.
26. Arene N, Hidler J. Understanding motor impairment in the paretic lower limb after a stroke: a review of the literature. *Top Stroke Rehabil* 2009 Sep-Oct;16(5):346-356.
27. Wevers L, van de Port I, Vermee M, Mead G, Kwakkel G. Effects of task-oriented circuit class training on walking competency after stroke: a systematic review. *Stroke* 2009 Jul;40(7):2450-2459.
28. Wong CK, Bishop L, Stein J. A wearable robotic knee orthosis for gait training: a case-series of hemiparetic stroke survivors. *Prosthet Orthot Int* 2011 Mar;36(1):113-120.
29. Nijland R, Kwakkel G, Bakers J, van Wegen E. Constraint-induced movement therapy for the upper paretic limb in acute or sub-acute stroke: a systematic review. *Int J Stroke* 2011 Oct;6(5):425-433.
30. Dancause N, Nudo RJ. Shaping plasticity to enhance recovery after injury. *Prog Brain Res* 2011;192:273-295.