

La influencia de la terapia sobre los procesos plásticos del sistema nervioso: teoría e investigación (I)

Therapy influence on the plastic processes of nervous system: theory and research
(part I).

▲▲▲

Nelson F Anunciato NF (1), Claudia Eunice Neves de Oliveira (2)

1. Doctor en Neurociencias por el Instituto de Ciencias Biomédicas de la Universidad de São Paulo (USP), Brasil y por la Universidad Médica de Lübeck, Alemania.
2. Licenciada en Fisioterapia por la "Universidad do Grande ABC", Sao Paulo; Título de Mestre en Disturbios del Desarrollo pela Universidad Mackenzie, Sao Paulo y Especialista en Método de Neurodesarrollo Bobath Infantil.

▼▼▼

Correspondencia: Dr. Nelson F Anunciato
Correo electrónico: nelson.annunciato@web.de
Recibido: 28/07/06 - Aceptado: 19/12/07
Rev fisioter (Guadalupe). 2007; 6 (Supl): 9-18

Resumen

El sistema nervioso (SN) está destinado al control de todos los órganos y sistemas. Está continuamente en actividad con funciones extremadamente importantes como las funciones de adaptar el organismo a las modificaciones externas, manteniendo su ambiente interno constante a través de sistemas como el vegetativo y el hormonal.

En ningún otro lugar las conexiones entre las células son tan críticas respecto al adecuado funcionamiento de los órganos, como en el SN. Curiosamente no hace muchos años a los estudiantes se les enseñaba que las células nerviosas humanas eran tan especializadas que era imposible su reparación. Actualmente se conoce que el SN puede rehabilitarse a sí mismo, regularmente. Es por lo que uno de los objetivos de las neurociencias es aprender cómo estimular las células nerviosas adecuadamente, para que ellas tengan una capacidad plástica más exuberante, haciendo o rehaciendo conexiones funcionales.

Siempre que se habla sobre el SN, debemos tener en mente que es un todo, único, indivisible, altamente integrado y dividido apenas con finalidades didácticas. Así, aún elaborando una división anatómica y funcional del SN, él se desarrolla, organiza, procesa, aprende y actúa como un todo.

Para que este SN tenga condiciones para organizarse y más adelante controlar adecuadamente sus

innumerables funciones, se necesita de un **programa genético** y de **factores epigenéticos** adecuados (factores ambientales). ▲▲▲

El **programa genético** ofrece posibilidades importantes para un desarrollo normal o no del SN. Determinadas mutaciones neurogénicas culminan en diferentes niveles de malformaciones neuro-anatomo-funcionales.

En segundo lugar los factores epigenéticos no alteran el programa genético, pero influyen en la expresión de este programa. Como ejemplo clásico, podemos citar al síndrome de la privación, donde los niños hospitalizados durante un largo período, o los niños que se desarrollan en orfanatos tienen en general un retraso en la adquisición de una serie de funciones sensitivo-motoras, como por ejemplo el retraso en la adquisición de la lengua articulada, disociación entre las cinturas escapular y pélvica, marcha, etc.

De esta forma, a través de los dos ítems anteriormente citados, tenemos la **biografía** del individuo, la cual es la base para las diferencias individuales.

La influencia del ambiente sobre la organización del sn

Algunas décadas de investigaciones científicas mostraron que la plasticidad nerviosa no ocurre solamente en procesos patológicos sino que también tiene funciones extremadamente importantes en el

funcionamiento normal del organismo. Aquí, por ejemplo podemos citar las importantes organizaciones de las conexiones nerviosas que suceden durante el desarrollo pre y post-natal del individuo. Muchas de estas conexiones, como sabemos, no pueden ser determinadas sólo por un programa genético. Más adelante, en el adulto, sus funciones neuronales de adaptación dependerán de las condiciones del ambiente. Así, una de las primeras formas de plasticidad nerviosa es con frecuencia denominada de "**maduración estímulo-dependiente**" (factores epigenéticos) de la parte central del SN (SNC). Una segunda forma de plasticidad, en un organismo normal, puede ser comprendida como "**proceso de aprendizaje**", en el cual son considerados tanto el aprendizaje neuromuscular como el aprendizaje cognitivo (memoria). Los dos procesos tienen base en mecanismos fisiológicos semejantes y son la base para una **organización normal del sistema nervioso para una reorganización después de los procesos lesionales y/o terapéuticos**. Lo que cambia estos procesos especialmente interesantes es el hecho de que ellos son dirigidos por una actividad neural y como consecuencia son influenciados a través de una estimulación periférica, una vez **que todas las percepciones de nuestro cuerpo y del ambiente que está a nuestro alrededor son captadas y conducidas al SNC a través de los órganos de los sentidos**.

Asimismo, para expresar un comportamiento, necesitamos de un control sensitivo-motor adecuado, el cual carece de informaciones provenientes de los sensores (receptores). De este modo, los órganos de los sentidos son responsables de la captación de los estímulos físicos para que los mismos puedan ser transformados en informaciones neurales. Después el SN puede procesar las informaciones para que las mismas se transformen posteriormente, de acuerdo con la necesidad, en actividad neuromuscular (Fig. 1):

En otras palabras, la secuencia de los eventos que acontecen en este proceso, puede ser resumidas así:



Figura 1: Esquema de los fenómenos que comprenden desde la codificación de los estímulos físicos a través de los receptores, hasta la acción motora.

En primer lugar se produce la **captación** de los estímulos físicos (**codificación**) realizada por los receptores. Los estímulos son **transportados** hasta el SNC, a través de los impulsos nerviosos (códigos). Cuando los impulsos llegan al SNC son **decodificados y evaluados** sobre la importancia/urgencia de las acciones que serán ofertadas e integrados, a fin de que el sistema desarrolle una memoria y compare informaciones, para así **preparar** los movimientos (planear y secuenciar) y posteriormente **ejecutarlos**.

Fases de la plasticidad del sistema nervioso

La plasticidad del sistema nervioso ocurre en tres fases: desarrollo, aprendizaje y memoria y después de los procesos lesionales.

- Plasticidad durante el desarrollo

El desarrollo del SN es el resultado de una secuencia de procesos complejos y altamente especializados. Durante el desarrollo embriológico se tiende a la inducción del tejido nervioso con la proliferación celular, que se caracteriza por la multiplicación de las células. Posteriormente se produce la diferenciación celular cuando las células indiferenciadas, por expresión genética, pasan a ser neuronas y células gliales. Después, estas células necesitan posicionarse en sus puntos adecuados y por lo tanto, las neuronas migran en dirección a sus metas.

Durante el proceso migratorio, las células de la glia desempeñan un papel importantísimo, formando las radiaciones gliales; aproximadamente el 88% de las neuronas migran acopladas en las radiaciones. Las otras neuronas migran perpendicularmente, proceso conocido como migración tangencial; en este caso los neuroblastos migratorios pasan tangencialmente de una célula glial a la otra e incluso utilizan los tractos axónicos formados precozmente.

Después de la migración, las neuronas tienden a

adherirse a aquellas con semejanzas morfológicas y funcionales. Esta organización es una de las etapas para la formación de las partes funcionales del SN como, por ejemplo la agregación entre las neuronas en las láminas corticales.

Poco se sabe sobre el fascinante fenómeno de cómo las células definen su unión. Hay hipótesis que apuntan a la existencia de señales que son enviadas para orientar las neuronas y, de algún modo los aspectos direccionales y temporales determinan su fin. La agregación selectiva es también explicada por las afinidades químicas entre las células mediadoras, o muy posiblemente, por moléculas de adhesión. Así, las neuronas proyectan sus ramas axonales, forman sinapsis a través del proceso conocido como sinaptogénesis y aún así entre el 50 y el 60% de las células nerviosas producidas sufren la muerte celular programada (MCP). Este fenómeno ocurre tanto en el SNC como en la parte Periférica (SNP) y es claro que la disminución en el número de células es reflejo de la competición entre diferentes axones, que inervan la misma célula diana y también producida por regulación en la cantidad limitada de los factores tróficos. Rakic y Zecevic (2000) postulan dos tipos de MCP: a) En el período embrionario, donde la MCP ocurre simultáneamente con la proliferación de las células neurales. Probablemente, no estaría relacionada a la estabilización del circuito neuronal; b) MCP en el período fetal, que coincide con la sinaptogénesis y está relacionada con el desarrollo de las conexiones con sus células diana.

Concomitantemente al proceso de migración ocurre la mielogénesis, es decir la formación del envoltorio de mielina, el cual auxiliará la conducción del impulso nervioso.

La maduración del SN empieza en el período embrionario, pero termina solamente en la vida extrauterina. Esta maduración sufre influencias de los factores genéticos, del micro-ambiente embrionofetal y también del ambiente externo. Este último tiene gran importancia en el desarrollo, volviéndose necesario exponer a los niños a adecuados factores ambientales para la interacción de las regiones cerebrales, así como para promover las alteraciones estructurales celulares, que permite el deseado desarrollo de sus habilidades perceptuales, motoras, cognitivas y sociales.

– Plasticidad en los procesos de Aprendizaje y Memoria

El aprendizaje es un proceso, a través del cuál los seres humanos y otros animales tienen conocimiento sobre el mundo (adquisición), mientras la memoria es la capacidad de guardar esta adquisición (conservación) e intrínsecamente la capacidad de rescátarla (evocación) cuando fuera necesario.

Aprender y memorizar es un proceso que ocurre en cualquier momento de la vida de un individuo, sea niño, adulto o anciano. En cualquier momento se puede aprender algo nuevo, crear conceptos y alterar el comportamiento de acuerdo con lo que fué aprendido.

En las terapias, entre otros, tenemos como objetivo ofertar un aprendizaje (habilitación) o un re-aprendizaje (rehabilitación) motor, el cuál está caracterizado por hacer uso de la memoria implícita.

El aprendizaje motor es un proceso neurobiológico por el cuál los organismos cambian temporal o definitivamente sus acciones motoras, mejorando su desempeño como resultado de la práctica.

Durante el proceso de aprendizaje hay modificaciones en las estructuras y en el funcionamiento de las células neurales y de sus conexiones, o sea, el aprendizaje promueve modificaciones plásticas, como crecimiento de nuevas terminaciones y botones sinápticos, crecimiento de espículas dendríticas, aumento de las áreas sinápticas funcionales, disminución de la hendidura sináptica, cambios en las conformaciones de las macro-proteínas receptoras presentes en la membrana pos-sináptica (fig.4) y por último el incremento de neurotransmisores.

La práctica o la experiencia promueven modificaciones en la representación del mapa cortical. Diversas investigaciones muestran que la adquisición de una nueva habilidad motora, como por ejemplo tocar el piano, provoca la reorganización del mapa cortical, aumentando el área relacionada con los músculos flexores y extensores de los dedos. Estudios con lectores de Braille verificaron del mismo modo que el dedo indicador utilizado para la lectura tenía mayor representación cortical que el dedo indicador contra lateral.

A través del aprendizaje y de la memorización tenemos conocimiento del mundo, creamos nuestro

propio mundo e informamos al mundo quienes somos nosotros.

- Plasticidad después de los procesos lesionales

Para la comprensión de esta etapa es necesario un conocimiento básico de los mecanismos de lesión cerebral. Durante un daño cerebral, ocurren muchos eventos simultáneamente en el lugar de la lesión y en regiones más alejadas. En un primer momento las células dañadas liberan sus aminoácidos y sus neurotransmisores; al haber una alta concentración de éstos las neuronas se hacen más activas y más vulnerables a posibles lesiones. Neuronas muy activas pueden liberar al neurotransmisor glutamato, el cual es el neurotransmisor excitatorio más abundante del SNC, que alterará el equilibrio de los iones de calcio al inducir su flujo hacia el interior de las células nerviosas, activando varias enzimas tóxicas y llevando a las neuronas a la muerte. Este proceso es llamado de excitotoxicidad.

Ocurre también la ruptura de los vasos sanguíneos e isquemia cerebral, que disminuyen los niveles de oxígeno y glucosa. Éstos son esenciales para la supervivencia de todas las células. La falta de glucosa promueve la insuficiencia de las células nerviosas para mantener su gradiente transmembránico, permitiendo la entrada de más calcio hacia dentro de la célula, provocando un efecto cascada.

De acuerdo con el grado del daño cerebral, el estímulo nocivo puede llevar a las células nerviosas a la necrosis cuando hay ruptura de la membrana celular, haciendo que las células liberen su material intracitoplasmático y entonces lesionando al tejido circundante; o puede activar un proceso genético denominado apoptosis, donde la célula nerviosa mantiene su membrana plasmática. Por lo tanto no liberará su material intracelular, no habrá liberación de sustancias con actividad pro-inflamatoria, no atacando las otras células. La apoptosis es desencadenada cuando hay algunos estímulos nocivos, principalmente cuando existe toxicidad por la presencia de glutamato, estrés oxidativo y alteración en la homeostasis de los iones de calcio.

En general, la lesión no interfiere sola ni directamente en una neurona sino que afecta a las demás neuronas, porque las neuronas trabajan en cadena y cambian sustancias entre sí, promoviendo entonces una

alteración de toda la trama de conexiones neurales, con ampliación de la lesión en red. Hay así, una explicación de por qué una determinada área cerebral con lesión altera otras regiones interconectadas. Este proceso es denominado como degeneración transneuronal y puede ser observado a veces, en neuronas alejadas a la lesión, o sea la degeneración traspasa las regiones donde la neurona lesionada mantenía conexiones directas.

Con todos estos acontecimientos, el SNC tiende a defenderse y activa otras células, como los macrófagos, presentes en el torrente sanguíneo, los astrocitos y las microglías, que inician la función de fagocitosis, para así retirar los materiales tóxicos y no beneficiosos del SNC.

Las células de la glia promoverán una cicatriz glial en el lugar de la lesión, para intentar impedir la pérdida del flujo intra-citoplasmático de las neuronas lesionadas. Esa cicatriz a veces se convierte en una barrera que impide a las neuronas sanas formar nuevas conexiones.

La lesión promueve entonces, tres situaciones distintas: a) una en la que el cuerpo celular de la neurona es alcanzado y se produce la muerte de la neurona, siendo este caso un proceso irreversible; b) el cuerpo celular está íntegro y su axón está lesionado o c) la neurona se encuentra en una etapa de excitación disminuída, donde los procesos de reparación empiezan a surgir.

- Recuperación de la eficacia sináptica

Como vimos anteriormente, los traumas neurales pueden provocar isquemia; debemos propiciar que los niveles de oxígeno sean ideales para criar un nuevo ambiente que propicie la excitabilidad de las neuronas.

La lesión puede llevar también a un edema, el cual puede comprimir axones circundantes y axones no lesionados directamente. Esta compresión sobre estos axones impiden la transmisión de informaciones hacia otras células. Con la regresión paulatina del edema se produce la “liberación” de los axones, los cuales vuelven nuevamente a transmitir sus informaciones (Fig. 2).

En los casos hemorrágicos, la reducción del aporte sanguíneo local es necesario, pues la sangre, en contacto directo con las neuronas, se vuelve altamente tóxico. En esta fase, la profilaxis se lleva a cabo a través de las drogas neuroprotectoras.

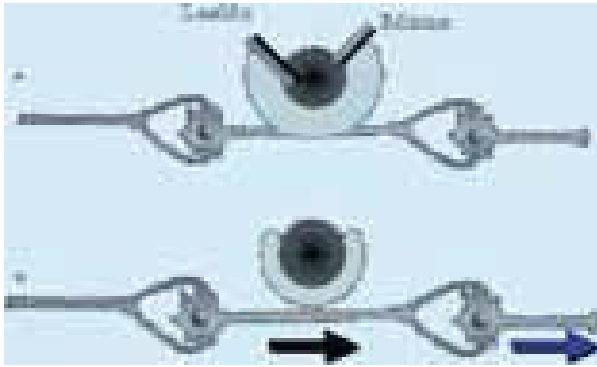


Figura 2: Recuperación de la eficacia sináptica. A) cuando hay una lesión vascular, traumática o quirúrgica, hay formación de edema, que impide, por compresión estructural, la transmisión de los impulsos nerviosos de las células circundantes a la lesión. B) después de la regresión del edema, las neuronas de alrededor y no afectadas directamente por la lesión, recuperan la conducción de los impulsos a través de sus axones (flecha negra) culminando con la activación de la contestación fisiológica de otra neurona diana (flecha azul).

- Potenciación sináptica

Este proceso plástico consiste en mantener la función más efectiva de los contactos sinápticos. Como se sabe, el terminal axónico se divide en general, en un número muy grande de brazos o prolongaciones semejantes a las de un árbol (ésto les confiere el nombre de “telodendros” (tele, distancia; **dendros**, árbol). Innumerables sustancias neuro-activas producidas en el cuerpo celular de la neurona son transportadas hasta los telodendros, como por ejemplo, neurotransmisores. El cuerpo celular continúa la producción de neurotransmisores, aunque haya lesiones en algunos de estos terminales axónicos. Los neurotransmisores que no son transportados hacia los terminales lesionados son ahora transportados hacia los telodendros, los cuáles no fueron comprometidos por la(s) lesión(es). En este momento, se verifica un aumento morfológico en el tamaño de los botones pre-sinápticos y un aumento en la cantidad de neurotransmisores en los botones no lesionados (Fig. 3). Un ejemplo clásico es el de la lesión periférica del nervio facial. Cuando se produce esta lesión, muchas fibras musculares de la cara no reciben el neurotransmisor característico de la unión mio-neural: acetilcolina. Entretanto, las fibras musculares que aún son inervadas por los axones no lesionados, exhiben un aumento significativo de acetilcolina, que puede ser comprobado a través de la medición de la cantidad de acetil-colinesterasa.

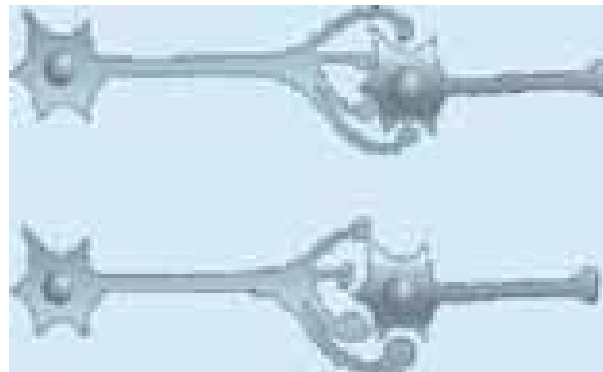


Figura 3: Potenciación sináptica. A) La neurona de la izquierda mantiene, en este ejemplo, contactos sinápticos con la neurona de la derecha a través de cuatro terminales axónicos. B) si ocurre una lesión en algunos de estos terminales axónicos, todas las sustancias químicas producidas en el cuerpo celular, como neurotransmisores, son ahora transportadas solamente hacia los terminales intactos. En esto caso hay un aumento morfológico de estos terminales, como por ejemplo aumentando la cantidad de neurotransmisores en estos mismos botones pre-sinápticos.

- Hipersensibilidad de denervación

Una de las funciones del axón pre-sináptico es controlar la sensibilidad de la célula post-sináptica en cuanto a los estímulos químicos o eléctricos (cuando se trata de sinapsis eléctricas). Por otro lado, se sabe que las dendritas y el cuerpo celular reciben muchos terminales (botones pre-sinápticos) oriundos de otras células nerviosas. La estimación es que cada neurona recibe, como media 10.000 contactos sinápticos. Para poder captar los neurotransmisores, en la membrana post-sináptica poseen receptores específicos. Cuando hay una lesión o degeneración de una de las neuronas aferentes, los receptores de la membrana post-sináptica desaparecen, se forman nuevos receptores en la membrana post-sináptica, en los lugares donde esta neurona continúa y recibe botones sinápticos que llegan de otras neuronas. Esto es, en realidad, una tentativa de la neurona para aumentar su sensibilidad a los neurotransmisores, o sea que a través del aumento de los receptores, puede captar más neurotransmisores. Este fenómeno tiene lugar, gracias al aumento del número de receptores en la membrana post-sináptica, por lo que hay menos tiempo para la degradación de los neurotransmisores y menos tiempo para la absorción de ellos por las células de la glía (fig. 4).

Aquí podemos citar un ejemplo clásico que sucede durante la Enfermedad de Parkinson. Como se sabe, en esta enfermedad hay una degeneración selectiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, así como una progresiva degeneración. Varias neuronas de

la sustancia negra para enviar sus neurotransmisores, en este caso la dopamina, para la “puerta de entrada” de los núcleos de la base (núcleo estriado). Se estima que entre el 40 y el 60% de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra degeneran antes que el paciente presente las alteraciones clínicas características de la Enfermedad de Parkinson, observándose como lentamente hay una muerte de un 50% de las neuronas, como media y que el individuo continúa su desarrollo, está contento, su repertorio de movimientos, etc. Ocurre, durante esta fase degenerativa, un aumento significativo en el número de receptores de la membrana post-sináptica de las neuronas del núcleo estriado.

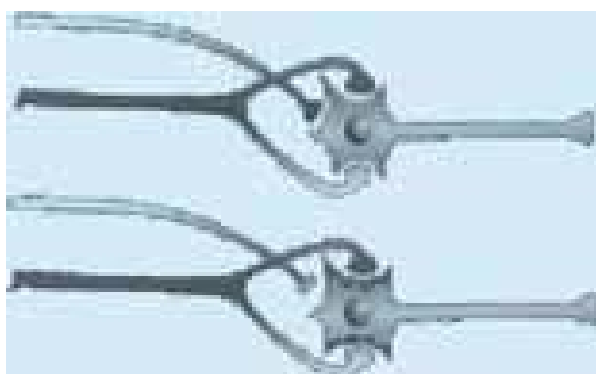


Figura 4: Hipersensibilidad de denervación. A) la neurona recibe sus aferencias de otras dos neuronas. Se observa, en la membrana post-sináptica, la presencia de receptores. B) cuando hay degeneración de una de las fibras nerviosas, desaparecen los receptores de la membrana post-sináptica, los cuales captaban los neurotransmisores liberados en la hendidura sináptica. Concomitantemente al desaparición de estos receptores, otros receptores aparecen en los sitios donde la neurona aún mantiene contacto sináptico

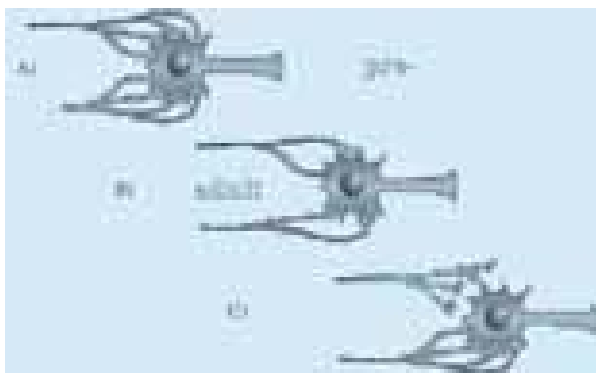


Figura 5: Persistencia de hiperinervación. A) esquema de una neurona durante el desarrollo pre-natal. En este esquema, esta neurona recibe tres contactos sinápticos de una célula situada arriba y otros tres de una célula situada abajo. B) conexiones neurales normales en el sistema nervioso maduro. Obsérvese que la neurona no tiene seis contactos sinápticos, como en (A), pero sí, de cuatro (dos de la célula de arriba y dos de la célula de abajo). C) cuando hay lesión en el período pre-natal o durante la infancia, los contactos sinápticos, que posiblemente morirían, persisten y se mantienen activos.

- Persistencia de hiperinervación

Como explicamos en el punto uno, durante el desarrollo del SN hay una superproducción de las células nerviosas. La estimación es que se producen dos veces más células nerviosas que las que tenemos durante la adultez. En otras palabras, hay una muerte biológica, durante el desarrollo pre-natal que alcanza aproximadamente el 50% de estas células (Muerte Celular Programada - MCP). Este fenómeno forma parte de la llamada “lapidación sináptica”. Entretanto, si hay alguna interferencia anormal en este período de competición por los lugares sinápticos, principalmente durante la infancia, algunas neuronas, las cuales teóricamente morirían, pueden permanecer vivas y mantener sus contactos sinápticos (fig. 5).

Este es el único fenómeno que, evidentemente ocurre antes que los telodendros tengan su agregación, el cual les aporta el nombre de “persistencia de hiperinervación”.

- Reclutamiento de sinapsis silentes

Existen algunas sinapsis en los organismos adultos y en situaciones fisiológicas que están presentes morfológicamente, pero están inactivas desde el punto de vista funcional, no ejerciendo influencia sobre otra célula. Esas sinapsis pueden ser activadas o reclutadas durante los procesos biológicos de la vejez y en los procesos lesionales (fig. 6).

Brasil-Neto et al. (1992) verificaron, admirablemente, este fenómeno también en humanos. Simularon, a través de un bloqueo anestésico, la amputación del miembro superior en voluntarios adultos normales y con la ayuda de la estimulación eléctrica transcraneana observaron que pocos minutos después de la anestesia del miembro, hubo un aumento en las áreas de proyección cortical motora para los músculos inmediatamente próximos al bloqueo anestésico. Como esa modificación fisiológica duró un espacio de tiempo extremadamente corto, formularon la hipótesis que no hubo tiempo para la producción de nuevas conexiones sinápticas. Esa modificación solamente fue el resultado del desenmascaramiento de las conexiones sinápticas pre-existentes.

En general, los botones pre-sinápticos de estas fibras dormidas tienen un tamaño reducido si los comparamos con las fibras activas, o sea tienen axón y botones

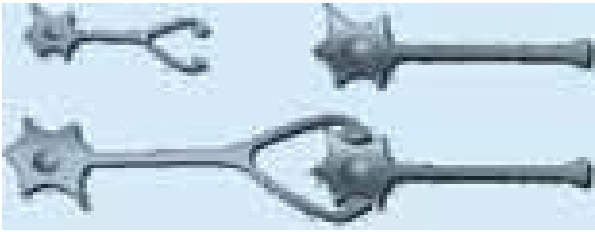


Figura 6: Reclutamiento de sinapsis silentes. A) exhibe el esquema de las neuronas existentes desde el punto de vista morfológico, pero no funcional. B) exhibe un crecimiento estructural (plasticidad morfológica) de las fibras nerviosas en dirección a su órgano diana, el cual ahora es inervado (plasticidad funcional).

terminales menores y además tienen una hendidura sináptica más larga de su meta. El reclutamiento de estas fibras promueve una plasticidad funcional y también una plasticidad morfológica.

– Brotes regenerativos

Este fenómeno consiste en la formación de nuevos brotes axónicos y/o dendríticos, partiendo de prolongaciones lesionadas o no lesionadas. Puede ocurrir en neuronas localizadas cerca de la lesión o en neuronas muy alejadas, como por ejemplo neuronas localizadas en lo hemisferio contralateral.

Este mecanismo fue primeramente descrito en el SNP, siendo confirmado por muchos experimentos. Uno de ellos fue el realizado por Da-Silva et al. (1985), cuando seccionaron el nervio ciático a ratones y les implantaron un tubo biodegradable entre las fibras proximales y distales, los cuales se mantenían separados por un espacio de 4mm. Después de cuatro semanas, observaron que los axones que habían brotado estaban mielinizados y que mantenían conexiones funcionales. En el SNC, Björklund, apud Stein et al. (1995), fueron unos de los pioneros en este tipo de investigaciones. Ellos seccionaron el tracto de fibras nigro-estriales (mencionadas anteriormente en la Enfermedad de Parkinson) de ratones adultos y observaron que entre el 3° y el 7° día tras la lesión, un pequeño grupo de fibras empezó a crecer a través de la sección, pero permanecieron en las cercanías de la lesión. Poco a poco, los terminales nerviosos crecieron hasta restablecer el contacto con sus metas, concretamente con el núcleo caudado y el núcleo putamen.

Los brotes pueden ser clasificados en dos tipos:

Brote regenerativo: Ocurre en axones y/o dendritas lesionados y constituye la formación de nuevos brotes partiendo del segmento proximal. El extremo distal al mismo tiempo degenera, en general rápidamente



Figura 7: Brote regenerativo. A) exhibe una lesión (círculo azul) en un cuerpo celular de la neurona diana (célula derecha). Se observa que los terminales axónicos de la célula-origen (célula izquierda) fueron también lesionados. B) exhibe un circuito normal entre dos neuronas próximas, las cuales no fueron alcanzadas por la lesión. C) esquema del nuevo crecimiento (regenerativo) de los axones lesionados en (A). Este brote regenerativo hace que los nuevos brotes mantengan contacto sináptico con células próximas, las cuales no murieron con la lesión.

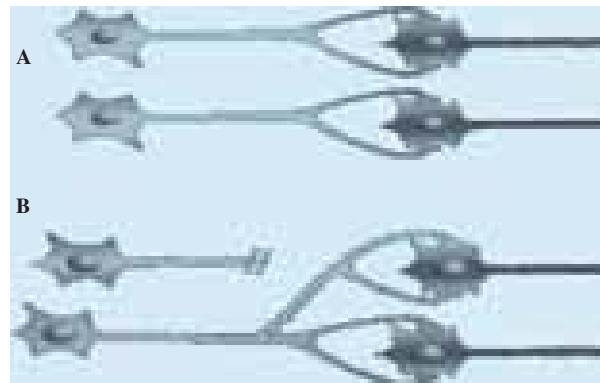


Figura 8: Brote colateral. A) en este esquema hay una lesión (círculo azul) en el cuerpo celular de una neurona de origen. B) con la muerte de la neurona de origen arriba lesionada, se observa un crecimiento (brote) colateral de fibras próximas, pero no lesionadas directamente. Estas fibras pueden ahora re-inervar las neuronas que quedaron sin aferencia.

(degeneración Walleriana), mientras que el crecimiento de estos brotes y la formación de una nueva sinapsis constituyen la denominada sinaptogénesis regenerativa (fig. 7). Este crecimiento axonal puede establecer una ligadura funcional, correcta, donde el axón crece por entre la vaina de mielina, que se dirigirá hasta su célula diana. Se puede aún producir una unión no funcional, o sea incorrecta, a través de la cual el axón pueda seguir nuevos caminos a lo largo de otras vainas de mielina y entrar en contacto con células diana incorrectas.

Brote colateral: Ocurre en axones que no padecen una lesión, en contestación a un estímulo que no forma parte del proceso normal de desarrollo. Este brote hace una sinaptogénesis reactiva. Esta nueva sinapsis puede o no sustituir el circuito neuronal original, pero ciertamente

previene la atrofia de las dendritas de otras células no lesionadas y permite que éstas no sean degeneradas, manteniendo un nivel funcional de excitabilidad (fig.8).

En el SNC adulto, los brotes no ocurren a largas distancias, ya que queda restringido al territorio del campo dendrítico de las neuronas sin aferencia, o sea que pararán de recibir conexiones. Ya en el SNP parece haber un ambiente más favorable para este fenómeno, siendo ésto comprensible ya que el SNC tiene una relación neurona-neuroglia mucho más compleja, donde un oligodendrocito forma la vaina de mielina de varias fibras nervosas, mientras que en el SNP, cada célula de Schwann envuelve una pequeña región de fibra nerviosa. Algunos estudios observan también que los oligodendrocitos poseen proteínas de superficie celular, las cuales inhiben el crecimiento de neuritas, tales como: Inhibidores de Neuritas (NI-35 e NI-250), Glicoproteína Asociada a la Mielina (MAG) y la proteína Nogo-A. De esta forma, las neuritas no crecen directamente sobre los oligodendrocitos, a la vista de que ellos requieren la actuación de anticuerpos contra las proteínas inhibitoras de crecimiento. Otro factor que puede perjudicar los brotes son las cicatrices gliales, las cuales se forman después de las lesiones. Los brotes, muchas veces precisan atravesar esta barrera para alcanzar su meta. Concluimos por tanto viendo como los brotes en el SNC podrían experimentar mayor número de errores en los contactos que en el SNP. Los factores inhibidores servirían entonces, para la prevención de este hecho.

Reorganización del homúnculo cortical después de la lesión del nervio periférico

Se puede notar, a través de lo expuesto en la parte I de este artículo, que el "mapa cortical" no es constante, que puede alterarse en diferentes condiciones. Observemos el caso de una sección, tras una fuerte distensión en un nervio periférico, por ejemplo se produce una lesión del nervio mediano (Nm), el cual inerva la parte lateral de la superficie ventral de las manos.

En la Fig. 9 tenemos, de manera esquemática, un "mapa cortical" con representaciones de las manos en diferentes etapas después de la sección del nervio. En la fig. 9A, tenemos las representaciones corticales antes de la lesión. En la fig. 9B vemos el mapa



Figura 9: Modificaciones dinámicas en la topografía cortical de la región de la mano. Las figuras de 9A hasta 9D exhiben la secuencia de las modificaciones, las cuales ocurren después de una lesión del nervio mediano. En 9E se observa el "mapa cortical" después de la transección y regeneración periférica del nervio mediano. Debido a una incorrecta reinervación periférica, la representación de la mano es como un "mosaico", donde existen zonas que responden a distintas y separadas regiones de la superficie de la mano. 9F y 9G esquematizan las alteraciones del "mapa cortical" después de una lesión central en la representación del dedo medio (D3). Si la representación de D3 estuviese desde el inicio totalmente lesionada, se generaría una nueva representación del dedo medio, más adelante, alrededor del córtex lesionado. 9H exhibe un aumento de la representación de los dedos índice (D2) y medio (D3) después de una acentuada estimulación periférica. "D", dedo; "S", superficie digito-palmar. (Modificado de MERZENICH et al., 1983).

inmediatamente después de la lesión del Nm, donde el área punteada representa la ausencia de reacción ante una estimulación sensitiva; esto significa que toda esa región, en la cual llegaban las informaciones transmitidas por el Nm, está inactiva.

Cuando volvemos a mirar la representación de las manos después de algunas semanas, sin que haya ocurrido una regeneración del nervio periférico (en el presente experimento), se observa una visible alteración del "mapa cortical" (fig. 9C). En el área que inmediatamente después de la lesión no tenía ninguna reacción, ahora reacciona nuevamente a las estimulaciones sensitivas.

Después de la pérdida total de un dedo, se puede observar una situación semejante, o sea el área cortical donde no había reacción por la falta del dedo, vuelve a contestar a los estímulos provenientes de los dedos vecinos, después de la reorganización cortical. [Para mayores detalles, lean MERZENICH et al., 1983.]

La fig. 9D exhibe un "mapa cortical" de una representación de la mano, tras algunas semanas de la lesión, en la cual habría una total regeneración del Nm; esto es posible si el nervio sólo fue estirado o pinzado, pero sin una sección total. A simple vista es difícil diferenciar esta nueva representación de la representación previa a la lesión (fig. 9A).

Una reorganización falsa o incompleta después de una sección de un nervio periférico, conduce a un mapa cortical como el observado en la Fig. 9E. En este caso tuvo lugar una reorganización irregular y algunas pequeñas "islas" acabaron por formarse donde las neuronas reaccionan a los estímulos oriundos que llegan desde puntos diferentes y alejados de la mano. Así, miramos que no es posible, a nivel cortical, ajustar un fallo ocurrido en la reorganización periférica; en otras palabras, la capacidad de reorganización cortical es tanto menor cuanto mayor es la zona alcanzada y cuanto mayor es la lesión del nervio.

Reorganización después de una lesión central en el córtex somatosensitivo

Las fig. 9F y 9G presentan el efecto de una lesión central en el córtex somatosensitivo. En la Fig. 9F vemos representada una zona de puntos, que representa una lesión, mayor que la representación del dedo medio (D3). En este caso, hay primero una pérdida total de la percepción de ese dedo. El tejido destruido degenera y después de algunas semanas, permanece una pequeña parte de glía reactiva (parte negra en la fig. 9G). Además, ocurre, en los bordes de la lesión, dentro del tejido nervioso que permaneció, una reorganización del "mapa cortical". Tiempo después, se presenta en las bordes del área lesionada, nuevamente una zona en la cual está representada la sensibilidad del dedo medio. Anteriormente a la lesión, estaban en ese lugar, representados tanto el dedo indicador (D2) como el dedo anular (D4), o sea, la función del tejido destruido fue asumida por el tejido nervioso vecino intacto, debido a una asimilación de la sensibilidad de los dedos D2 y D3; esto fenómeno recibe el nombre de vicariante.

Plasticidad a través de la estimulación periférica

Estimulaciones sensoriales periféricas (por ejemplo: en la pie) pueden también desencadenar modificaciones en la organización del "mapa cortical". Ocurre sobretodo un aumento de las dimensiones de la representación cortical de la periferia estimulada. En la Fig. 9H miramos un "mapa cortical" de un chimpancé ("Macaca mulatta")

que fue entrenado para sentir diariamente durante varias horas el dedo indicador (D2) y o el dedo medio (D3) sobre una placa de fieltro. Se buscaba estimular fuertemente la superficie de los dos dedos y se observó claramente que las representaciones somatosensitivas de los dedos D2 y D3 en el "mapa cortical" sufrieron un aumento muy considerable (Fig. 9H).

Esa observación aclara los mecanismos de la plasticidad del "mapa cortical", o sea, la **estimulación periférica significa una fuerte excitación en las neuronas del área cortical** que representa la región estimulada. Por tanto, se debe tener en mente que la actividad neural o más precisamente, un tipo específico de actividad neural, tal vez sirva como uno de los componentes del mecanismo de la plasticidad. Ella tiene un efecto protector, beneficioso y **puede ser utilizada para volver más fuertes las representaciones somatotópicas (homúnculo) débiles por lesiones y/o disfunciones.**

Asimismo, pacientes con lesiones y/o alteraciones en el campo visual cortical, por ejemplo, pueden tener una visible mejora a través de repetidas estimulaciones visuales; esa mejora, como describe Pöppel (1982), no ocurre sólo con la estimulación visual que tenemos a diario en nuestro ambiente. Se vuelve necesario utilizar algunos ejercicios como, por ejemplo, la estimulación con puntos luminosos, los cuales deben ser observados atentamente por el paciente. Se debe por lo tanto, prestar atención al hecho de que **la actividad neural, solamente, es insuficiente para alcanzar la reorganización de un área afectada.** Por lo contrario, debemos tener varios patrones específicos de actividad neural de acuerdo con las áreas dañadas. **Activar esos patrones epigenéticamente debería ser el objetivo de todo método terapéutico.**

Referencias bibliográficas

1. Annunziato NF. Desenvolvimento do sistema nervoso. Temas sobre Desenvolvimento. 1995;24(4):35-46.
2. Annunziato NF. A plasticidade do sistema nervoso. En: Douglas CR et al. Patofisiologia Oral: Fisiologia Normal e Patológica Aplicada à Odontologia e Fonoaudiologia. São Paulo: Pancast; 1998.p.355-69.
3. Annunziato NF, Silva CF. Regeneração do sistema nervoso e fatores neurotróficos. En: Douglas CR et al. - Patofisiologia Oral: Fisiologia Normal e Patológica Aplicada à Odontologia e Fonoaudiologia. São Paulo:Pancast; 1998.p.370-79.
4. Annunziato NF et al. Kindliche Sozialisation und Sozialentwicklung. Lübeck: Hansisches Verlagkontor; 1999. p.87-112.

5. Arnstein PM. The Neuroplastic Phenomenon: A Physiologic Link Between Chronic Pain and Learning. *J Neurosci Nurs.* 1997;29(3):179-86.
6. Bach-y-Rita P. Brain plasticity as a basis of the development of rehabilitation procedures for hemiplegia. *Scans J Rehab Med* 1981;13:73-81.
7. Bandtlow CE, Schmidt MF, Hassinger TD et al. Role of the intracellular calcium in NI-35 evoked collapse of neuronal growth cones. *Science.* 1993;259:80-83.
8. Bradshaw RA, Altin JG, Blaber M et al. Neurotrophic factors in the CNS: biosynthetic processing and functional responses. *Prog Brain Res.* 1990;86:157-167.
9. Brasil-Neto J, Cohen LG, Pascual-Leone A et al. Rapid reversible modulation of human motor outputs after transient deafferentation of the forearm: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neurology.* 1992;42:1302-06.
10. Caroni P, Schwab, ME. Two membrane protein fractions from rat central myelin with inhibitory properties for neurite growth and fibroblast spreading. *J Cell Biol.* 1988;106:1281-88.
11. Cotman CW, Gómez-Pinilla F, Kahle JS. Neural Plasticity and Regeneration. En: Siegel GJ. *Basic Neurochemistry.* 5.ed. New York: Raven Press; 1994.p. 607-26.
12. Da-Silva CF, Madison R, Dikkes P et al. Na in vivo model quantify motor and sensory peripheral nerve regeneration using bioresorbable nerve guide tubes. *Brain Res.* 1985;342: 307-15.
13. Da-Silva CF, Lima GMCA, Trezena AG. Local administration of interleukin-1 increases sensory neuron regeneration in vivo. *Braz J Med Biol Res.* 1990;23: 981-84.
14. Dobkin BH. Activity-Dependent Learning Contributes to Motor Recovery. *American Neurological Association.* 1998;44(2):158-160.
15. Decety J, Perani D, Jeannerod, M. et al. Mapping motor representations with positron emission tomography. *Nature.* 1994;371(13):600-602.
16. Fitzgerald MJT. *Neuroanatomy Basic & Applied.* 1.ed. London: Baillière Tindall; 1985. p. 184-188.
17. Hamburger V, Levi-Montalcini R. Proliferation, differentiation and degeneration in the spinal ganglia of the chick embryo under normal and experimental conditions. *J Exp Zool.* 1949;111:487-501.
18. Ishimura A, Maeda R, Takeda M et al. Involvement of BMP-4/msx-1 and FGF pathways in neural induction in the *Xenopus* embryo. *Dev Growth Differ.* 2000;42(4):307-16.
19. Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT et al. Functional Reorganization of Primary Somatosensory Cortex in Adult Owl Monkeys after Behaviorally Controlled Tactile Stimulation. *J Neurophysiol.* 1990;63(1):82-104.
20. Kleim A, Vij K, Ballard DH et al. Learning-Dependent Synaptic Modifications in the Cerebellar Cortex of the Adult Rat Persist for at Least Four Weeks. *J Neurosci.* 1997;17(2):717-21.
21. Kramer BC, Goldman AD, Mytilineou C. Glial cell line derived neurotrophic factor promotes the recovery of dopamine neurons damaged by 6-hydroxydopamine in vitro. *Brain Res.* 1999;851:221-27.
22. Lee SH, Sheng M. Development of neuron-neuron synapses. *Curr Opin Neurobiol.* 2000;10:125-31.
23. Mayville JM, Bressler SL, Fuchs A et al. Spatiotemporal reorganization of electrical activity in the human brain associated with a timing transition in rhythmic auditory-motor coordination. *Exp Brain Res.* 1999;127:371-81.
24. Merzenich MM, Kaas JH, Wall JT et al. Progression of change following median nerve section in the cortical representation of the hand in areas 3b and 1 in adult owl and squirrel monkeys. *Neuroscience.* 1983;10(3):639-65.
25. Merzenich MM, Nelson RJ, Stryker MP et al. Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J Comp Neurol.* 1984;224:591-605.
26. Nelles G, Spiekermann G, Jueptner M et al. Evolution of Functional Reorganization in Hemiplegic Stroke: A Serial Positron Emission Tomographic Activation Study. *Ann Neurol.* 1999;46(6):901-09.
27. Ng WP, Cartel N, Roder J et al. Human central nervous system myelin inhibits neurite outgrowth. *Brain Res.* 1995;720:17-24.
28. Oliveira CEN. *Malformações Corticais: Aspectos Embriofetais e Genéticos. Distúrbios do Desenvolvimento[tesis]:* Universidade Presbiteriana Mackenzie. São Paulo; 2002.
29. Oliveira CEN, Salina ME, Annunciato NF. Fatores ambientais que influenciam a plasticidade do sistema nervoso central. *Acta Fisiátrica.* 2001;8(1):6-13.
30. Pascual-Leone A, Dang N, Cohen LG et al. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol.* 1995;74 (3):1037-45.
31. Pascual-Leone A, Hallett M, Sadato N et al. The role of reading activity on the modulation of motor cortical outputs to the reading hand in Braille readers. *Ann Neurol.* 1995;38(6):910-15.
32. Pöppel E. Neural Mechanisms in Visual Restitution. *Hum Neurobiol.* 1982;1.
33. Rakic P. Neuronal migration and contact guidance in the primate telencephalon. *J Postgrad Med.* 1978;54:25-40.
34. Rakic P. Specification of cerebral cortical areas. *Science.* 1988;241:170-76.
35. Rakic P. Principles of neuronal cell migration. *Experimentia.* 1990;46:882-91.
36. Rakic P, Zecevic N. Programmed cell death in the developing human telencephalon. *Eur J Neurosci.* 2000;12:2721-34.
37. Savitz SI, Rosenbaum DM. Apoptosis in neurological disease. *Neurosurgery.* 1998;42(3):555-74.
38. Sociedade brasileira de anatomia. *Terminologia anatômica internacional.* 1.ed. São Paulo: Editora Manole; 2001.
39. Stein DG, Brailowsky S, Will B. *Brain Repair.* 1.ed. New York: Oxford University Press; 1995.
40. Trendelenburg U. Mechanisms of supersensitivity and subsensitivity to sympathomimetic amines. *Pharmacol Rev.* 1966;18:629-40.
41. Teuber HL. Is it really better to have your brain damage early? A revision of the "Kennard Principle". *Neuropsychologia.* 1971;17:557-83.
42. Ungerstedt U. Postsynaptic supersensitivity after 6-Hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol Scand.* 1971; suppl.367:69-93.
43. Wainberg MC. Plasticity of the Central Nervous System: Functional Implication for Rehabilitation. *Physiother Can.* 1988;40 (4):224-32.
44. Wang X, Chun S, Treloar H et al. Localization of Nogo-A and Nogo-66 receptor proteins at sites of axon-myelin and synaptic contact. *J. Neurosci.* 2002; 22(13):5505-15.
45. Wang KC, Koprivica V, Lim JA et al. Oligodendrocyte-myelin glycoprotein is a Nogo receptor ligand that inhibits neurite outgrowth. *Nature.* 2002;417: 941-44.
46. Wickelgren I. Teaching the Spinal Cord to Walk. *Science.* 1998;279:319-21.