



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

PROCESOS DE PLASTICIDAD CEREBRAL EN PACIENTES CON DAÑO ADQUIRIDO



Blanca Esther Márquez Noriego



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

**PROCESOS DE PLASTICIDAD CEREBRAL EN
PACIENTES CON DAÑO ADQUIRIDO**

Autora: Blanca Esther Márquez Noriego.

Lugar y fecha de presentación: Sevilla, 6 de julio de 2016.

Departamento: Fisiología y Zoología.

Tutora: Doctora Livia Carrascal Moreno.

Tipología del proyecto: Trabajo de revisión bibliográfica.

RESUMEN

Los accidentes cerebrovasculares y los traumatismos craneoencefálicos son las dos patologías principales causantes de daño cerebral adquirido. Los avances médicos han permitido disminuir considerablemente la mortalidad derivada de dichas patologías. Consecuentemente, el número de personas que padecen déficits derivados de estas lesiones aumenta a nivel mundial. Estos déficits son consecuencia del daño cerebral, el cual puede afectar a varias áreas, según las características propias de la lesión. El resultado final engloba daños cognitivos, motores, conductuales y físicos, que afectan y comprometen la vida del individuo.

Tras el daño cerebral, nuestro organismo pone en marcha ciertos mecanismos de plasticidad neuronal, encargados de compensar o recuperar la pérdida de funcionalidad. Estos mecanismos abarcan desde cambios moleculares hasta grandes modificaciones morfológicas a nivel cerebral.

Las técnicas de neuroimagen han supuesto un avance en el diagnóstico de las lesiones cerebrales. Además, constituyen una herramienta esencial en el seguimiento de la evolución de la enfermedad y en la valoración de la efectividad de las técnicas de rehabilitación.

La rehabilitación neurológica tras un daño cerebral adquirido está integrada por varias disciplinas. Dentro de la rehabilitación tradicional, las intervenciones neuropsicológicas se orientan a la recuperación cognitiva y conductual, y la rehabilitación motora se encarga de restaurar la movilidad. Las terapias más actuales, fundamentadas en la investigación en animales y humanos, como son el uso de células madres y la estimulación cerebral no invasiva, estimulan la capacidad plástica de nuestro cerebro y constituyen tratamientos esperanzadores tras una lesión cerebral. Así, conforme se vayan conociendo más concretamente estos procesos de plasticidad se podrán emplear terapias más efectivas y seguras que aceleren el proceso de recuperación, mejoren la restauración de la funcionalidad y se adapten a las necesidades de cada individuo.

Palabras clave: Daño cerebral adquirido, plasticidad neuronal, técnicas de neuroimagen, rehabilitación funcional.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN.....	6
3. METODOLOGÍA.....	7
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN: PROCESOS DE PLASTICIDAD EN PACIENTES CON DCA.....	8
4.1. DAÑO CEREBRAL ADQUIRIDO.....	8
4.1.1. ACCIDENTES CEREBROVASCULARES.....	8
4.1.2. TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS.....	11
4.1.3. CONSECUENCIAS.....	14
4.2. TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN.....	15
4.3. PROCESO PATOLÓGICO.....	16
4.4. PLASTICIDAD CEREBRAL.....	18
4.4.1. MECANISMOS DE PLASTICIDAD.....	18
4.4.2. FACTORES QUE MODIFICAN LA PLASTICIDAD.....	21
4.5. CONDUCTAS ADAPTATIVAS Y COMPENSATORIAS.....	22
4.6. MÉTODOS TERAPÉUTICOS EN PACIENTES CON DAÑO ADQUIRIDO.....	25
4.6.1. REHABILITACIÓN TRADICIONAL.....	25
4.6.1.1. REHABILITACIÓN COGNITIVA.....	25
4.6.1.2. REHABILITACIÓN CONDUCTUAL.....	26
4.6.1.3. REHABILITACIÓN MOTORA.....	27
4.6.2. REHABILITACIÓN MEDIANTE ROBOTS.....	28
4.6.3. REHABILITACIÓN MEDIANTE ESTIMULACIÓN CEREBRAL NO INVASIVA.....	29
4.6.4. TERAPIAS FARMACOLÓGICAS.....	31
4.6.5. USO DE CÉLULAS MADRE.....	32
5. CONCLUSIONES.....	34
6. BIBLIOGRAFÍA.....	35

1. INTRODUCCIÓN

La plasticidad neuronal es un proceso continuo que se mantiene durante toda la vida del individuo, es decir, no es un proceso exclusivo del cerebro en desarrollo, sino que tiene lugar también en el cerebro adulto (Demey y cols., 2014). Puede definirse como la capacidad que posee nuestro cerebro para adaptarse a los cambios internos o externos (Garcés-Vieira y Suárez-Escudero, 2014). Esta capacidad implica cambios neuronales a nivel estructural y funcional (Demey y cols., 2014) que pueden ponerse de manifiesto observando los cambios sensoriales, motores o el rendimiento cognitivo de los individuos (Warraich y Kleim, 2010). Así, gracias a esta capacidad, los mapas corticales se pueden modificar como consecuencia de la información sensorial, el aprendizaje o la experiencia; o como respuesta a lesiones cerebrales (Johansson, 2000). Los tres primeros procesos se engloban dentro de la plasticidad fisiológica y el último dentro de la plasticidad patológica, la cual puede ser adaptativa o mal adaptativa (Garcés-Vieira y Suárez-Escudero, 2014). La plasticidad patológica puede tener lugar en respuesta a una malformación congénita, en respuesta a un daño adquirido, o en respuesta a algún tipo de enfermedad metabólica. En esta revisión nos centraremos en la plasticidad neuronal en pacientes adultos que sufren daño adquirido. Por tanto, en este marco, el término plasticidad se describiría como el conjunto de cambios anatómicos y funcionales que se producen en el cerebro con el fin de mejorar (recuperación parcial) o recuperar totalmente la funcionalidad del mismo tras un daño adquirido (Garcés-Vieira y Suárez-Escudero, 2014).

El término Daño Cerebral Adquirido (DCA) hace referencia a las lesiones no degenerativas que se producen de forma súbita en el cerebro previamente desarrollado. Estas lesiones pueden afectar a cuatro áreas cerebrales distintas: área cognitiva, área emocional y de conducta, área sensorial y área motora, provocando diversos déficits funcionales. El deterioro neurológico ocasionado puede ser de carácter permanente (García-Hernández y cols., 2013).

El DCA es una problemática de salud de alto impacto a nivel mundial y de especial relevancia en países industrializados, tanto por su alta incidencia como por su predominio en la población joven (Perales y cols., 2009). Además del elevado número de muertes que ocasiona, cabe destacar los casos de discapacidad derivados de estas lesiones (García-Molina y cols., 2015). En nuestro país, es la primera causa de incapacidad en personas adultas (FEDACE, 2016) existiendo unas 420.064 personas con DCA, de las cuales, el 78% de los casos se deben a accidentes cerebro vasculares (ACV) y el 22% restante a otras causas (García-Hernández y cols., 2013). Además, según estudios epidemiológicos, la cantidad de afectados aumenta en unos 18.000 nuevos casos anuales (Perales y cols., 2009).

En el desarrollo de esta revisión se tratarán las causas más relevantes de DCA, así como los mecanismos biológicos de plasticidad generados para contrarrestar las lesiones ocasionadas. Un mejor conocimiento de los procesos de plasticidad cerebral permitirá la evolución de las distintas terapias de rehabilitación con el fin de optimizar la recuperación funcional.

2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

Ante el aumento del número de personas que padecen déficits generados por patologías causantes de daño cerebral, es de especial relevancia conocer los mecanismos mediante los cuales nuestro organismo trata de hacerles frente. Estos mecanismos de plasticidad neuronal son, a día de hoy, bastante complejos de apreciar y comprender pero gracias a las técnicas de neuroimagen y a la experimentación animal cada vez se está más cerca de su entendimiento.

El objetivo principal de este trabajo es **realizar** una revisión lo más actualizada posible sobre los mecanismos de plasticidad neuronal en el cerebro adulto en respuesta a lesiones cerebrales adquiridas.

Para alcanzar este objetivo general nos marcamos los siguientes objetivos específicos:

- Conocer las características, causas y consecuencias de las lesiones cerebrales.
- Reconocer los factores de riesgo más relevantes que predisponen al daño cerebral.
- Investigar y comprender los principales mecanismos de plasticidad cerebral en respuesta a una lesión.
- Conocer la aportación de las técnicas de neuroimagen en el diagnóstico, evolución y tratamiento del daño cerebral adquirido.
- Describir las principales terapias tradicionales de rehabilitación tras un daño cerebral, resaltando la rehabilitación neuropsicológica.
- Valorar los nuevos métodos terapéuticos utilizados, más sofisticados y adecuados, para la rehabilitación de la función cerebral tras una lesión.
- Conocer las estrategias farmacológicas empleadas para fomentar los procesos de plasticidad y, por tanto, la recuperación funcional.

3. METODOLOGÍA

Estrategia de búsqueda:

Para la realización de la presente revisión, se han consultado diversas bases de datos, como PubMed, ScienceDirect, Scholar google y MedlinePlus, las cuales han permitido obtener información de relevancia utilizada para la elaboración de este trabajo. La búsqueda en las mismas se realizó en lengua inglesa y española desde febrero hasta mayo del presente año.

La búsqueda se fundamentó principalmente en las palabras clave: “neural plasticity”, “neural reorganization after stroke”, “mechanisms of neural plasticity”.

En la base de datos Pubmed, el procedimiento de búsqueda fue:

- a) “Neural plasticity”: Se obtuvieron 48865 resultados. Se aplicaron los filtros “full text” y “menos de 10 años” para reducir la búsqueda, obteniéndose 26685 resultados.
- b) “Neural reorganization after stroke”: Se obtuvieron 221 resultados. Tras la aplicación de los mismos filtros se redujo el número hasta los 171.
- c) “Mechanisms of neuroplasticity after stroke”: Se obtuvieron 263 resultados; y tras la aplicación de los mismos filtros se redujo el número hasta los 197.

En la base de datos google academy, el procedimiento de búsqueda fue:

- a) “Daño cerebral adquirido”: Se obtuvieron 20400 resultados. Al seleccionar artículos del 2006 hasta la actualidad se redujeron los resultados hasta 15900.
- b) “Neuroplasticidad”: Se obtuvieron 2700 resultados que se redujeron tras la aplicación del mismo filtro dando un total de 2120.
- c) “Rehabilitación neuronal tras daño adquirido”: Se obtuvieron 4420 resultados. Tras la aplicación de filtros 3620.

Además, se utilizaron varios libros, pertenecientes a la biblioteca de la Universidad de Sevilla, para la búsqueda de conceptos más concretos, como el accidente cerebrovascular, el traumatismo craneoencefálico (TCE) o las técnicas de neuroimagen. Como literatura básica se utilizaron los libros de Muñiz (2015) y Portellano (2005).

Criterios de selección:

- **Artículos referidos a la plasticidad cerebral en adultos tras un daño adquirido.** Como el proceso de plasticidad se da durante toda la vida del individuo se seleccionaron sólo aquellos artículos que versasen sobre la plasticidad en el cerebro adulto tras un daño

cerebral adquirido, es decir en un cerebro formado con plena capacidad. Concretamente tras un daño cerebral causado por accidentes cerebrovasculares y traumatismos craneoencefálicos. De esta manera se redujo considerablemente la bibliografía utilizada.

- **Bibliografía actualizada.** Se ha intentado realizar una revisión lo más actualizada posible encaminada a cumplir los objetivos planteados en el trabajo, seleccionando para ello artículos en principio de un máximo 10 años de antigüedad. Este fue un parámetro determinante en la búsqueda de información, aunque en algunos casos este criterio no se pudo aplicar.
- **Artículos completos e idioma.** Algunos artículos hubo que descartarlos por sólo estar disponible el resumen o abstract o por encontrarse en lenguas que no fuesen inglés o español.

Todo el material documental utilizado para la realización de esta revisión (artículos, libros, páginas de asociaciones,...), ya sea como fuente de información o de imágenes, viene especificado en el apartado de bibliografía, al final del documento.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN: PROCESOS DE PLASTICIDAD CEREBRAL EN PACIENTES CON DAÑO ADQUIRIDO

4.1. DAÑO CEREBRAL ADQUIRIDO

El DCA puede estar provocado por diversos agentes etiológicos. Por su relevancia, se pueden destacar los accidentes cerebrovasculares y los traumatismos craneoencefálicos, causados como su nombre indica por lesiones vasculares o por traumatismos a nivel del cerebro, respectivamente (Demey y cols., 2014). Otras causas pueden ser tumores cerebrales, infecciones en el sistema nervioso central o daños adquiridos secundarios a la epilepsia.

4.1.1. Accidente cerebrovascular

Los ACV, también conocidos como ictus, se producen por un trastorno vascular que consiste en la interrupción del flujo sanguíneo en un vaso cerebral. El tejido nervioso, perteneciente a un área del encéfalo se daña debido a la reducción de sangre, oxígeno y glucosa (Portellano, 2005).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que existen unos 30.471.000 casos de ACV en todo el mundo (Gutiérrez y cols., 2009; Urazan y Palacios, 2014). En los países

desarrollados se posiciona como la tercera causa de mortalidad, por detrás de las enfermedades cardiovasculares y las neoplasias (Portellano, 2005). En España se producen 156 casos de ACV por cada 100.000 habitantes. Además se estima que existen más de 300.000 personas que presentan secuelas tanto neurológicas como neuropsicológicas derivadas de esta patología (Portellano, 2005). Se considera que el ictus es la primera causa de discapacidad física en personas adultas y la segunda de demencia. Debido al envejecimiento de la población, se prevé un incremento de esta enfermedad debido a que el 75% de los casos afectan a personas mayores de 65 años (Murie-Fernández y cols., 2010).

Los ictus se clasifican en función de la causa que los produce. Por tanto, pueden ser isquémicos o hemorrágicos. Como se comentará en la sección 4.2 y se muestra en la Figura 1, las técnicas de neuroimagen, como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) permiten diagnosticar ambos tipos de lesiones y diferenciarlas.

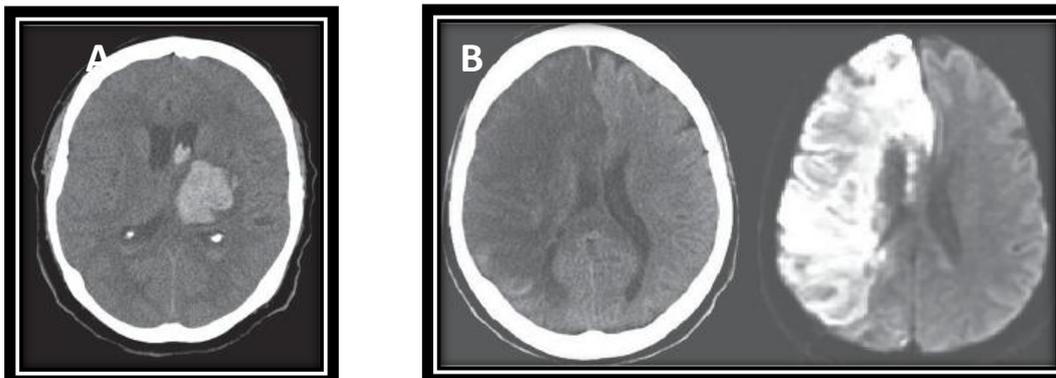


Figura 1. Tomografía Computarizada y Resonancia Magnética tras un Accidente Cerebrovascular. A. TC de ACV hemorrágico. **B.** TC a la izquierda y RM a la derecha de un ACV isquémico. Tomada de Elizondo y cols., 2015.

El ACV isquémico se debe a una interrupción del flujo sanguíneo en un vaso cerebral. Representa el tipo más frecuente de ACV (70-80% de los casos). Se produce una obstrucción mediante vasoespasmos cerebrales, quistes, tumores, trombos (formación de un coágulo en las arterias que irrigan el cerebro) o émbolos (coágulo formado en otra parte del cuerpo y que se desprende hasta llegar al cerebro, donde causa la obstrucción). Las últimas dos alteraciones están favorecidas por el proceso de aterosclerosis y son las más frecuentes (Figura 2).

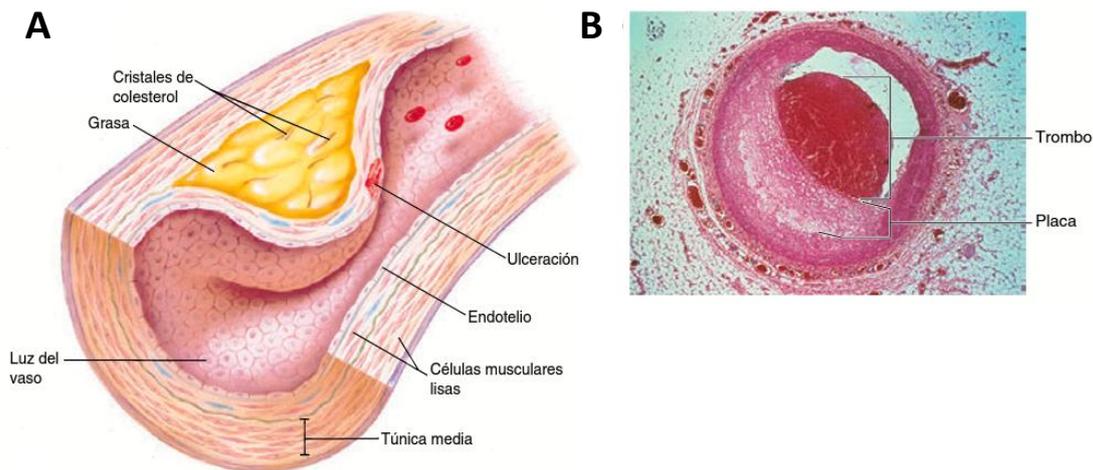


FIGURA 2. Proceso de aterosclerosis. A. Esquema de la estructura de una placa aterosclerótica, donde se aprecia el depósito e infiltración de sustancias lipídicas en las paredes de la arteria. Con el tiempo la placa se endurece y la luz del vaso sanguíneo se estrecha. B. Fotografía de la cavidad de una arteria coronaria humana que está parcialmente ocluida por una placa aterosclerótica y un trombo. Tomada de Ira, 2008.

El ACV hemorrágico es consecuencia de la ruptura de un vaso sanguíneo encefálico. Tiene una mayor tasa de mortalidad que el ACV isquémico. Este proceso priva de riego sanguíneo al área cerebral que se encontraba irrigado por el vaso que sufre la rotura; además, la sangre extravasada comprime las estructuras cerebrales, aumentando el área afectada. Por tanto, el resultado es un cuadro de edema, compresión del contenido cerebral y espasmo de los vasos sanguíneos vecinos. Las causas más frecuentes de hemorragia cerebral son la hipertensión arterial y los aneurismas cerebrales (Portellano, 2005; Book, 2007).

Además, existen factores que aumentan la probabilidad de sufrir un ACV. Algunos de ellos son modificables y otros no. El control o la eliminación de aquellos que sean modificables, permiten evitar o reducir el riesgo de padecerlo.

Entre los factores de riesgo no modificables, se encuentran la edad, el sexo y la raza. A edades avanzadas, el riesgo de padecer ACV se incrementa en un 1% al año desde los 65 años en adelante. Los hombres son más susceptibles que las mujeres a la hora de sufrir un ACV, además las personas de raza negra tienen mayor riesgo de muerte y discapacidad, concretamente un 60% más.

Entre los factores modificables, destacan la hipertensión arterial, las enfermedades cardíacas y el consumo de sustancias de abuso, tales como el tabaco, la cocaína o el alcohol. El factor más relevante es la hipertensión arterial, ya que acelera el proceso de aterogénesis. Las enfermedades cardíacas, como la fibrilación auricular, son el principal factor de embolia cerebral. En cuanto a las sustancias de abuso, el alcohol puede provocar hipertensión,

agravamiento de trastornos de coagulación y disminución del flujo sanguíneo cerebral. El tabaco acelera la aterogénesis, aumentando la agregación plaquetaria. Por último, la cocaína, induce al vasoespasmo, aumenta la actividad plaquetaria y la presión arterial (Book, 2007).

Por último, es importante reconocer la sintomatología producida por un ictus, para identificarlo como tal y tratarlo lo antes posible. Estos incluyen debilidad o entumecimiento de la cara, brazo o pierna (por lo general en un lado del cuerpo), confusión, dificultad para hablar o entender el lenguaje y para ver con uno o ambos ojos, fuerte dolor de cabeza, mareos y problemas para caminar (MedlinePlus, 2016a).

4.1.2. Traumatismo Craneoencefálico

La lesión provocada por una fuerza externa que genera un impacto en el cerebro se denomina TCE. El traumatismo produce vectores de fuerza que, aplicados sobre el cuerpo, aceleran o desaceleran el cráneo más allá de sus límites fisiológicos. Esto ocasiona una disminución o alteración del nivel de conciencia, por lo que las capacidades cognitivas y físicas se ven afectadas (Enriquez, 2015; Portellano, 2005).

La OMS estima que hay 17.671.000 casos de TCE en todo el mundo (Gutiérrez y cols., 2009; Urazan y Palacios, 2014), siendo ésta, la modalidad más frecuente de DCA en personas de menos de 40 años de edad (Portellano, 2005). Además, suponen la primera causa de muerte y discapacidad en personas menores de 45 años (Brocalero y Pérez, 2011). En España, se producen anualmente 200 nuevos casos por cada 100.000 habitantes (Bárcena-Orbe y cols., 2006), una estadística que se mantiene en los demás países industrializados, donde la incidencia oscila entre 200 y 300 casos por cada 100.000 habitantes (Portellano, 2005). Además, a nivel nacional, el colectivo masculino es más propenso a sufrir este tipo de lesiones con una incidencia de tres casos por cada uno de mujer.

Una de las causas más relevantes del TCE por el elevado número de víctimas que producen, son los accidentes de tráfico, los cuales representan el 75% de los casos de traumatismo craneoencefálico, constituyendo además, uno de los principales problemas socioeconómicos actuales, debido al alto índice de mortalidad, a las largas estancias hospitalarias y a las graves secuelas que provocan (Brocalero y Pérez, 2011). Cabe destacar que los datos estadísticos con respecto al TCE no son del todo fiables, debido a que en muchas ocasiones no se incluyen accidentes laborales, deportivos o caídas (Portellano, 2005).

Las lesiones derivadas de un TCE pueden ser primarias o secundarias

- Las primarias se originan por la acción directa del impacto. Dentro de este grupo se incluyen: hematoma en cuero cabelludo, fractura craneal (Figura 3A), conmoción cerebral, contusión cerebral, laceración y daño axonal difuso (Enriquez, 2015). Dependiendo de cómo se produce el traumatismo, las lesiones primarias pueden ser abiertas o cerradas:
 - En los traumatismos abiertos, se produce perforación del cráneo mediante un hueso o cuerpo extraño (Enriquez, 2015), ruptura de la duramadre y herida tisular que generan síntomas focales y riesgo incrementado de epilepsia traumática. Además aumenta el riesgo de infección al encontrarse la masa encefálica en contacto con el medio externo (Portellano, 2005).
 - Los traumatismos cerrados se producen por fenómenos de aceleración, si la fuerza física actúa sobre la cabeza generando movimiento; o por fenómenos de desaceleración, si es la superficie dura la que detiene el movimiento (Enriquez, 2015). Suelen ocasionar pérdida de conocimiento, que, dependiendo de su duración generará un déficit neurológico más o menos severo. El efecto golpe-contragolpe provoca daños en el lugar de la lesión y en el opuesto del cráneo por magulladura o contusión. Este efecto, además de poder provocar hemorragias, también produce edema. Ambos daños aumentan la presión cerebral (Portellano, 2005).
- Las lesiones secundarias se producen como consecuencia de las primarias, es decir, son derivadas del impacto inicial. Son secundarias a la laceración del parénquima, venas y arterias; y consecuencia de la hipoxia e hipotensión. Dan lugar a edema cerebral y aumento de la presión intracraneal por activación de las cascadas bioquímicas que producen sustancias tóxicas como el glutamato, el calcio y radicales libres. Las lesiones pertenecientes a esta categoría son: hematoma epidural (Figura 3B), hematoma subdural y hematoma intraparenquimatoso (Enriquez, 2015).

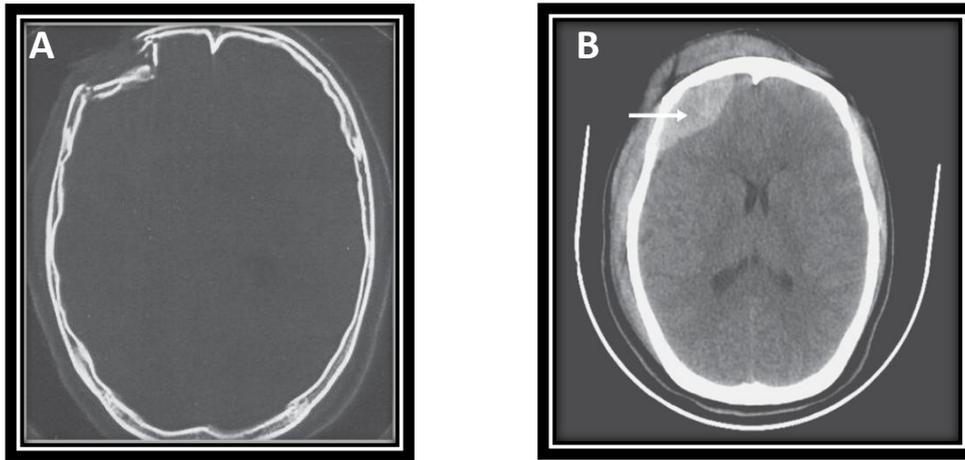


Figura 3. Tomografías Computarizadas tras un traumatismo craneoencefálico.A. TC donde se visualiza fractura por hundimiento. B. TC donde se aprecia hematoma epidural. La flecha señala la zona afectada. Tomada de Enriquez, 2015.

La OMS clasifica a los TCE en función de la **Escala de Glasgow para el coma (GCS)** en: leves, si presentan entre 13 y 15 puntos; moderados, si presentan entre 9 y 12 puntos o severos, si presentan 8 puntos o menos (Brocalero y Pérez, 2011). Se debe evaluar al paciente (Tabla 1) en las primeras 48 horas tras el impacto (Bárcena-Orbe y cols., 2006).

PUNTOS	MEJOR RESPUESTA	MEJOR RESPUESTA	MEJOR RESPUESTA
	OCULAR	VERBAL	MOTORA
6			OBEDECE
5		ORIENTADO	LOCALIZA AL DOLOR
4	ESPONTÁNEA	CONFUSO	RETIRA AL DOLOR
3	AL LLAMADO	INAPROPIADA	DECOTICACIÓN
2	AL DOLOR	INCOMPRESIBLE	DESCEREBRACIÓN
1	NINGUNA	NINGUNA	NINGUNA

TABLA 1. Escala de Glasgow para el Coma. En esta tabla se evalúan las respuestas del paciente ante pruebas oculares, verbales y motoras valorándola dependiendo de la reacción del paciente. Cada posible respuesta se asocia con un valor numérico. La puntuación total obtenida al final de esta prueba determina la gravedad de la lesión que presenta el paciente. Tomada de Muñiz y cols., 2015.

Los pacientes que llegan al hospital sufren en su mayoría lesiones leves (80%), el resto presentan lesiones moderadas (10%) o de carácter grave (10%). Estos últimos presentan el mayor porcentaje de mortalidad (30-50%), mientras que en los pacientes con traumatismos leves y moderados presentan una mortalidad muy baja pero una importante morbilidad debido a las secuelas derivadas del traumatismo (Brocalero y Pérez, 2011).

4.1.3. Consecuencias del Daño Cerebral Adquirido en las distintas áreas.

Gracias a los avances sanitarios la probabilidad de sobrevivir tras sufrir un ACV o un TCE se ha incrementado en los últimos años. Esta disminución de la mortalidad conlleva un aumento del número de individuos con secuelas derivadas de dichas patologías (Gutiérrez y cols., 2009). Las consecuencias del DCA varían en función de las características propias del individuo, además del tipo y gravedad de la lesión a la que se enfrenta. Estas lesiones pueden afectar a diversas áreas cerebrales. Dependiendo de cuáles sean se generarán unos u otros déficits que afectarán a la autonomía e independencia del individuo:

- **Déficits cognitivos:** Los problemas más prevalentes son trastornos de atención (que pueden desencadenar periodos cortos de pérdida de consciencia) y memoria (Gutiérrez y cols., 2009). Además se producen trastornos de aprendizaje, alteraciones del lenguaje (expresión, denominación de objetos, comprensión, repetición lectura y escritura) y del razonamiento (Brocalero y Pérez, 2011). También pueden generar apraxia, agnosia y síndrome de heminegligencia, caracterizado por ignorar estímulos que provienen del lado contralateral, a pesar de no sufrir lesiones motoras. Es decir, los individuos tienen incapacidad de reaccionar motora y visualmente hacia el lado del estímulo (Book, 2007).
- **Déficits motores:** caracterizados por alteraciones en el equilibrio, en la coordinación (ataxia) y tono muscular (Gutiérrez y cols., 2009). Comprometen el movimiento del individuo generando disminución de la velocidad y la longitud del paso, reducción del tiempo del apoyo sobre la pierna afectada y aumento del tiempo de doble apoyo (Perales y cols., 2009). La disartria es otro déficit motor del habla que afecta a la articulación del lenguaje (Gutiérrez y cols., 2009), concretamente a los músculos, los cuales pueden estar paralizados o débiles dificultando el habla, la masticación y la deglución (MedlinePlus, 2016b).
- **Déficits emocionales y conductuales:** A nivel emocional y de conducta los individuos pueden experimentar depresión, impaciencia, agresividad, irritación o desánimo. Frecuentemente no son conscientes de sus incapacidades (Gutiérrez y cols., 2009), lo cual puede repercutir en su rehabilitación.
- **Déficits Sensoriales:** Los déficits sensoriales afectan al lado contralateral provocando entumecimiento, parálisis con hormigueos, o dolor neuropático. También se producen alteraciones visuales como la ceguera monocular (Book, 2007).

4.2. TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN

Las técnicas de neuroimagen son herramientas vitales para el diagnóstico neurológico, además permiten examinar *in vivo* la función cerebral, identificar alteraciones neuroanatómicas y apreciar la reorganización cerebral generada ante patologías causantes de daño cerebral (Chen y cols., 2010; Hernández-Muela y cols., 2004; Portellano, 2005). Existen diversas técnicas utilizadas para el estudio de la función cerebral. Dependiendo de qué tipo de lesión queramos evaluar o diagnosticar, utilizaremos una u otra.

Para detectar TCE o ACV se recurre a la TC, por su elevada sensibilidad frente a hemorragias y fracturas óseas, y a la RM, que es la predilecta para detectar lesiones isquémicas en el cerebro, además de ser una técnica más sensible para determinar lesiones no hemorrágicas. También se recurre a técnicas de neuroimagen funcional como la tomografía por emisión de positrones (PET). Esta técnica permite evaluar la distribución del flujo sanguíneo y la actividad metabólica en el cerebro. Actualmente se utiliza con mayor frecuencia para la investigación clínica de la isquemia cerebral debido a la escasa disponibilidad de la tecnología necesaria y al elevado coste de la misma (Portellano, 2005; Book, 2007).

A continuación se describirán los principios básicos de estas técnicas:

- La TC se basa en la atenuación diferencial de un haz de rayos X. Esta técnica recurre a la utilización de una fuente emisora de rayos X junto a una serie de detectores de fotones que giran automáticamente sobre la cabeza del paciente tomando numerosas fotografías del encéfalo en distintos niveles de profundidad. Las imágenes muestran el grado de atenuación que sufren las radiaciones X, el cual depende de las densidades de cada tejido. La eficacia de esta técnica aumenta con la inyección de sustancias de contraste yodado en el paciente. Es la técnica más sensible para la detección de hemorragias subaracnoideas. Además es la técnica más rápida y eficaz para el estudio de los pacientes con traumatismo craneoencefálico, resultando ideal para evaluar las fracturas craneales, permitiendo visualizar con claridad las lesiones en huesos y cartílagos, capaces de producir imágenes confusas en resonancia magnética (Elizondo y cols., 2015).
- La RM ofrece imágenes de alta resolución, utilizadas para evaluar las estructuras cerebrales. Es una técnica basada en la respuesta de los tejidos a la aplicación de campos magnéticos. El campo magnético generado por el escáner provoca que los protones de hidrógeno giren. Tras la aplicación de un segundo campo magnético externo (radiofrecuencia) con una frecuencia concreta los fotones giran fuera del campo

magnético. Conforme los fotones se relajan para volver al estado inicial emiten señales, que, analizadas digitalmente representan imágenes del encéfalo (Portellano, 2005).

- La PET permite observar la actividad cerebral utilizando marcadores radiactivos (como la 2-desoxiglucosa radiactiva), que son asimilados y acumulados en las neuronas activas del cerebro. Proporciona imágenes funcionales del cerebro en situación basal o durante la realización de alguna actividad. Es una técnica de gran relevancia debido a su gran resolución espacial y su prolongada resolución temporal, con la que es posible evaluar las funciones cognitivas en el daño cerebral, además de en sujetos sanos (Elizondo y cols., 2015).

4.3. PROCESO PATOLÓGICO DE LA LESIÓN CEREBRAL

Tras una lesión cerebral, se produce una pérdida de actividad en la zona afectada y en las áreas corticales que se encuentran alrededor de la zona dañada, que se denominan zona de penumbra (Figura 4), caracterizada por poseer un flujo sanguíneo notablemente disminuido, aunque no llega a desaparecer (Rehme y cols., 2011). El proceso de daño celular está provocado por la falta de riego sanguíneo, lo que provoca una cascada de reacciones tóxicas para las neuronas.

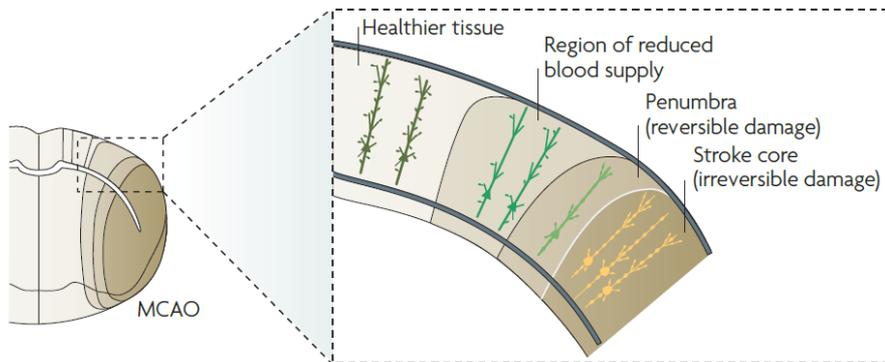


FIGURA 4.

Consecuencias de la oclusión en la arteria cerebral media (MCAO). Sección transversal de la corteza cerebral de un roedor donde se muestra el núcleo del ACV (marrón oscuro) y la zona de penumbra (marrón claro). El núcleo tiene menos del 20% del flujo sanguíneo normal y no recuperará su estructura dendrítica. En la penumbra, el flujo sanguíneo puede restituirse por otros sistemas de la arteria que no fueron bloqueados en el ACV, haciendo que el tejido permanezca viable. Si no se restituye el flujo sanguíneo en la zona de penumbra el daño celular se vuelve permanente. Tomada de Murphy y Corbett, 2009.

Durante los primeros minutos se producen cambios en el equilibrio iónico de las zonas dañadas que afectan a las propiedades de la membrana celular y alteran el pH. También se liberan grandes cantidades de glutamato y los canales de calcio se abren de forma sostenida. Esto ocasiona la entrada masiva de calcio en las células, alcanzándose niveles tóxicos (Figura 5). Además se activan vías de segundos mensajeros que pueden ser nocivos para las neuronas.

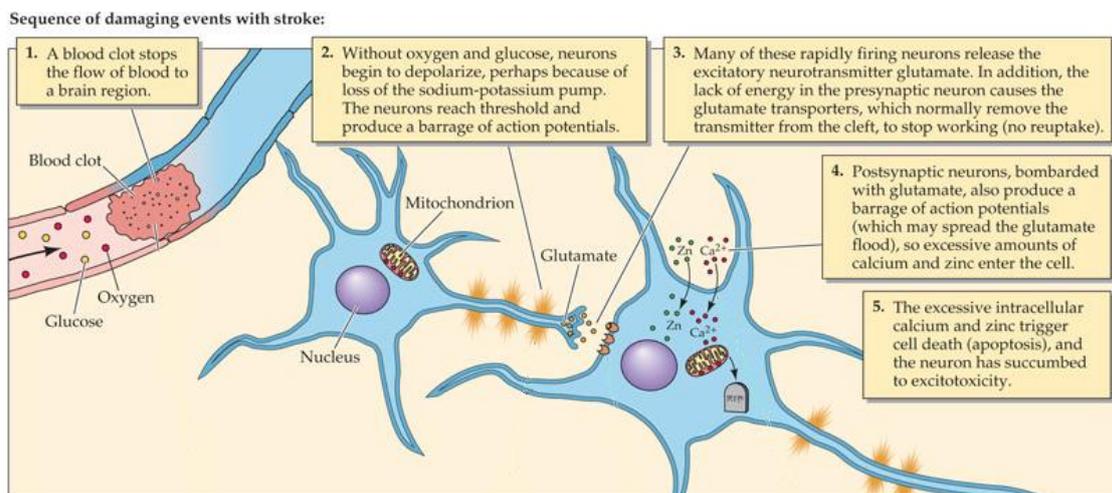


FIGURA 5. Proceso de daño neuronal tras un ACV. Tras la interrupción del flujo sanguíneo las células se ven privadas de oxígeno y glucosa. Las neuronas liberan el neurotransmisor glutamato que se acopla al receptor NMDA, esta interacción neurotransmisor-receptor no se elimina debido a la carencia de energía, por lo que aumenta la cantidad de calcio y zinc intracelular. La entrada excesiva de estos iones provoca toxicidad en la neurona, desencadenando la apoptosis. Modificada de Watson y Breedlove, 2012.

En las horas siguientes se altera la producción de proteínas en las neuronas por estimulación del ARNm. Los tejidos se edematizan, comprometiendo la integridad de células de zonas adyacentes (Kolb y Wishaw, 2006) y alterando, por tanto, la funcionalidad tanto en la zona dañada, como en las adyacentes a la lesión.

La reorganización neuronal que se produce para intentar compensar o restaurar la función perdida comienza en las áreas alrededor de la lesión y más tarde se expande a otras áreas secundarias pertenecientes al mismo hemisferio o zonas análogas del hemisferio contralateral (Demey y cols., 2014). El hemisferio contralateral puede compensar en ciertos casos los déficits haciéndose cargo de las funciones del área dañada (Pearson-Fuhrhop y cols., 2009). A esta capacidad del cerebro se le llama plasticidad neuronal.

4.4. PLASTICIDAD CEREBRAL

4.4.1. Mecanismos de plasticidad neuronal

Después de que se produzca un DCA, es vital rehabilitar al individuo para que recupere la mayor funcionalidad posible. Para ello, se intenta restaurar la función dañada, compensar la función perdida y optimizar las funciones residuales (Brocalero y Pérez, 2011). Aparte de la terapia que usan los especialistas con sus pacientes, nuestro organismo tiene sus propios mecanismos biológicos de plasticidad que se activan ante una lesión cerebral. Los mecanismos de plasticidad provocan cambios en las estructuras cerebrales, en la conectividad entre dichas estructuras y consecuentemente en la función de las mismas. Desde el punto de vista estructural engloban desde cambios moleculares hasta extensas modificaciones morfológicas (López, 2012).

- A nivel molecular se generan cambios en el tráfico iónico, en la expresión, redistribución y equilibrio de receptores (excitadores/inhibidores), o en la activación de genes y expresión de proteínas.
- A nivel celular tienen lugar cambios en el número y disposición de las sinapsis, en el número y estructura de las espinas dendríticas y de las ramificaciones axonales, o en la activación de determinadas poblaciones celulares (neuronas y glía).
- A nivel cerebral existen cambios en la distribución de los mapas corticales, en el volumen de sustancia gris o en la integridad de la sustancia blanca (Burgoyne y Haynes, 2010; Siegelbaum y Kandel, 2013). La reorganización a nivel de los mapas corticales puede implicar no sólo cambios a nivel de las regiones afectadas sino de otras que no se han visto alteradas tras la lesión cerebral (Demey y cols., 2014).

Todo esto provoca la creación de nuevas sinapsis y la posterior reorganización funcional en la zona dañada además de la participación de zonas adyacentes o contralaterales para suplir la función (Hernández-Muela y cols., 2004).

En cuanto a la conectividad, los mecanismos de plasticidad neuronal implican la eliminación de conexiones previas, la potenciación de conexiones que inicialmente estaban inactivas o la creación de nuevas conexiones.

Los mecanismos más relevantes de plasticidad neuronal son:

- **Diasquisis reversa:** Ante la pérdida de función ocasionada por el daño cerebral, se genera una activación neuronal, encargada de recuperar la función perdida desde lugares conectados a la lesión (Aguilar, 2003; Bayón y Martínez, 2008).

- **Supersensibilización de denervación:** La respuesta neuronal aumenta debido a la disminución de aferencias (Bayón y Martínez, 2008). Este aumento se debe a una mayor sensibilidad del sitio receptor frente al neurotransmisor o al aumento en el número de receptores (Aguilar, 2003).
- **Desenmascaramiento sináptico:** Tras un daño cerebral, las redes neuronales que se encontraban inhibidas en estado normal, experimentan un proceso de activación (Figura 6) (López, 2012). La activación está mediada por antagonistas del ácido gamma aminobutírico (GABA) (Bayón y Martínez, 2008) que interaccionan con receptores del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) (Garcés-Vieira y Suárez-Escudero, 2014).

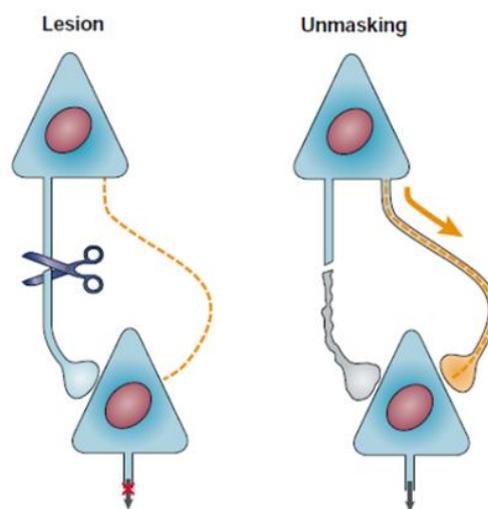


FIGURA 6. Proceso de desenmascaramiento sináptico. Tras la pérdida de función ocasionada por la interrupción de la actividad en las redes neuronales, las vías silenciosas se desenmascaran, reestableciendo la conexión neuronal. Modificada de Taub y cols., 2002.

- **Potenciación a largo plazo:** Es un tipo de plasticidad sináptica, en la que las neuronas se reorganizan pre y postsinápticamente. Interviene el neurotransmisor glutamato y el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Esta unión entre el neurotransmisor y el receptor regula la entrada de calcio, que fomenta el mantenimiento y la creación de nuevas sinapsis (Bayón y Martínez, 2008; López, 2012).
- **Sinaptogénesis reactiva o ramificación:** Crecimiento de terminaciones dendríticas guiadas por proteínas como la laminina, integrina y cadherina, con muchos lugares de acoplamiento para otras neuronas, factores tróficos y glucoproteínas. Mediante estos lugares de acoplamiento se logran nuevas sinapsis por interconexión de neuronas (Bayón y Martínez, 2008; López, 2012). Las ramificaciones surgen a partir de un axón no dañado y crecen hasta un lugar sináptico vacío. Se ha demostrado que esto ocurre en el sistema

nervioso central. Sin embargo, la ramificación puede ser adaptativa o mal adaptativa, y su papel en la recuperación del daño cerebral es aún incierto (López, 2012).

- **Colaterización:** Es un proceso que da lugar a la sinaptogénesis reactiva. Consiste en el crecimiento de nuevas ramas de axones sanos procedentes de neuronas no afectadas (Figura 7) o ramas colaterales de axones dañados a los que la lesión no afectó (López, 2012; Garcés-Vieira y Suárez-Escudero, 2014).

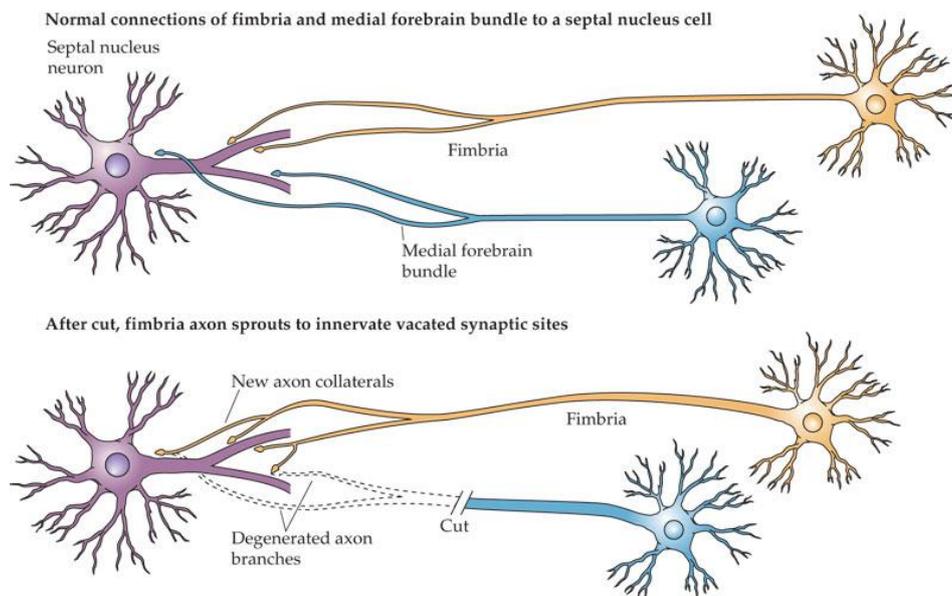


FIGURA 7: Proceso de colaterización tras la degeneración de un axón. Las partes terminales de la fibra sensorial o motora lesionada degeneran. Las fibras nerviosas adyacentes a las lesionadas reconocen el daño, y responden mediante el desarrollo de brotes o ramas de axones intactos que se conectan en los sitios sinápticos donde se conectaba la lesionada, adquiriendo, con el tiempo, el control funcional. Tomada de Watson y Breedlove, 2012.

- **Otros Mecanismos:** Además de estos mecanismos existen otros moduladores del proceso de plasticidad neuronal, como es el caso de los factores neurotróficos, que son proteínas moduladoras de procesos de crecimiento, diferenciación, reparación y supervivencia de las neuronas. Entre ellos se encuentra el factor de crecimiento neuronal derivado del cerebro o BDNF.

Estos mecanismos de plasticidad no se podrían iniciar sin la capacidad de la glía para generar señales que promuevan o inhiban el crecimiento axonal, los brotes de colaterización y la proliferación de células madre. Estas células responden al daño con capacidades migratorias y reparadoras (Hernández-Muela y cols., 2004).

Todos estos cambios generan una alteración o modificación de la función de dichas estructuras o sistemas, produciendo cambios en la conducta observada. Así, como se ha

mencionado anteriormente, la plasticidad puede ser un proceso adaptativo, es decir, ocasiona beneficios en la recuperación o compensación funcional del paciente; o mal adaptativo, el cual puede originar consecuencias negativas en el individuo, como es el caso de la aparición de epilepsia debido a la sobreestimulación neuronal (Garcés-Vieira y Suárez-Escudero, 2014).

4.4.2. Factores que afectan a la plasticidad

El proceso de plasticidad no se desarrolla por igual en todos los individuos, sino que existen factores que lo condicionan. Consecuentemente, existe una gran heterogeneidad en el proceso de plasticidad cerebral debido a la elevada variabilidad en que las áreas residuales se adaptan a la lesión y responden a una terapia posterior (Kleim, 2011). Estos factores pueden ser genéticos y no genéticos, estos últimos pueden variar según las características propias del individuo o de las lesiones.

En los primeros participan, de forma directa o indirecta (modulando otros procesos relacionados con la plasticidad), varios genes como son los que codifican para el factor neurotrófico derivado del cerebro, la neurotrofina-3 o los receptores neurotróficos de tirosina kinasa (Demey y cols., 2014). Un estudio afirma que la presencia de un polimorfismo en un nucleótido del BDNF (que afecta al 30% de los seres humanos) influye en la velocidad de recuperación motora en pacientes que han sufrido un ACV, este proceso es más lento si lo comparamos con individuos que no poseen este polimorfismo (Helm y cols., 2016).

En el segundo grupo se encuentran factores como la edad, el sexo, el entorno, la educación y la personalidad (Demey y cols., 2014). Múltiples evidencias experimentales demuestran que la recuperación de las funciones está más favorecida cuanto más joven sea el individuo. No obstante, como ya se ha comentado el cerebro posee también un buen nivel de neuroplasticidad en la edad adulta, aunque no en la misma medida que en el cerebro joven (Merabet y Pascual-Leone, 2010). En relación al sexo, las mujeres suelen tener un cerebro más simétrico que los hombres, por lo que los hemisferios tienen una mayor capacidad para asumir funciones; y además tienen el cuerpo calloso más desarrollado, por tanto los hemisferios cerebrales estarán mejor conectados. Ambos aspectos facilitan la recuperación del individuo (Portellano, 2005). Por último, existen varios factores que actúan como protectores ante una lesión cerebral, como el nivel de inteligencia premórbida, el nivel de educación alcanzado y la complejidad del trabajo realizado por el individuo (Demey y cols., 2014).

En cuanto a los factores dependientes de la lesión, es necesario destacar que las lesiones súbitas, como los TCE o los ACV tienen un mejor pronóstico de recuperación que las

progresivas, como los tumores cerebrales. Además las lesiones incompletas de un área cerebral tienen mejor recuperación que las de área completa, ya que la parte del área no afectada ayuda a la recuperación funcional (Portellano, 2005).

4.5. CONDUCTAS ADAPTATIVAS Y COMPENSATORIAS

Como ya se comentó en el apartado 4.1.3, los déficits sensoriales pueden ser una consecuencia del daño cerebral adquirido y la respuesta de nuestro organismo a estos déficits constituyen uno de los mejores ejemplos de plasticidad. Así, tras una lesión cerebral que afecta a un área sensorial, se produce el reclutamiento de esta área por otra modalidad sensorial de alguna manera asociada con el sentido perdido. A este proceso se le denomina conducta adaptativa o compensatoria. Esta capacidad neuronal se demuestra en un artículo de Merabet y Pascual-Leone, en el cual se estudia la compensación que experimentan los pacientes tras la privación visual y auditiva (Figura 8). Estos cambios involucran a las zonas asociadas con el sentido que se pierde y a las áreas responsables de la transformación de los sentidos restantes (Merabet y Pascual-Leone, 2010).

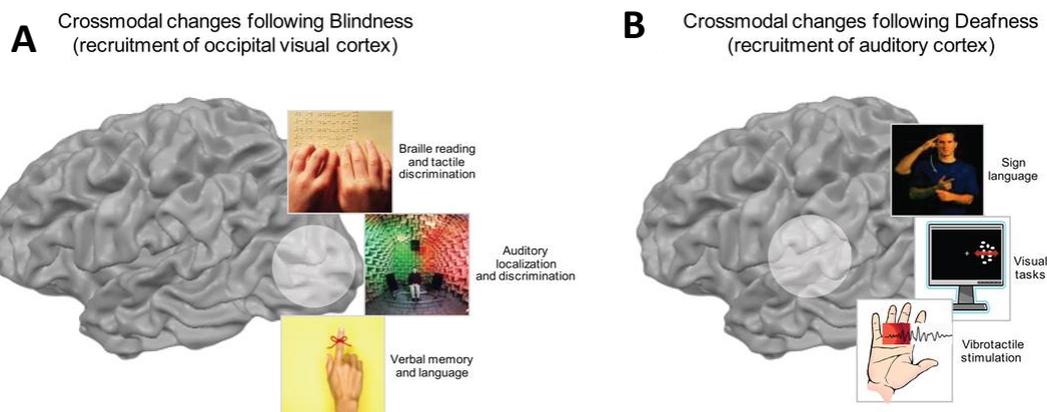


FIGURA 8. Neuroplasticidad intermodal tras la pérdida sensorial. A. Reclutamiento occipital en individuos ciegos para el procesamiento táctil, la localización del sonido y la memoria verbal. **B.** Reclutamiento de áreas auditivas en personas sordas para la visualización de la lengua de signos, el procesamiento visual periférico y la estimulación vibrotáctil. Tomada de Merabet y Pascual-Leone, 2010.

Las personas que se quedan ciegas compensan esta pérdida aumentando la eficiencia de otros sentidos: mejoran la discriminación táctil y del tono auditivo, además de la localización espacial del sonido (Alary y cols., 2009). Esto se debe a una modificación en la corteza auditiva, que aumenta la sensibilidad a estímulos auditivos; además, el hipocampo adquiere un mayor volumen, permitiendo un mayor rendimiento en cuanto a navegación y memoria espacial (Merabet y Pascual-Leone, 2010). Todo esto está demostrado mediante técnicas de RM funcional. Así, las áreas de la corteza occipital, que normalmente se encuentran atribuidas al procesamiento visual, se encuentran funcionalmente reclutadas en personas ciegas para

procesar información no visual, como los estímulos auditivos (Collignon y cols., 2007; Merabet y Pascual-Leone, 2010).

Otro ejemplo del reclutamiento de áreas cerebrales y la posterior compensación sensorial son los individuos sordos, los cuales dependen de la vista y el tacto para relacionarse con su entorno. Estas personas poseen una mayor sensibilidad táctil y un mejor rendimiento visual, en particular el campo visual derecho (lo que puede relacionarse con la lateralización de la función del lenguaje, ya que esta está normalmente atribuida al hemisferio izquierdo). Aunque en las personas sordas hay menos evidencia de cambios morfológicos cerebrales, existen diversos artículos que demuestran el reclutamiento de las áreas auditivas para mejorar la percepción de los estímulos visuales no lingüísticos, tales como la producción del lenguaje de signos y la comprensión (Merabet y Pascual-Leone, 2010).

Los mecanismos y las bases neuronales por los cuales se producen estas compensaciones aún no son totalmente conocidos. Para mejorar la comprensión de la fisiología de estos procesos se ha recurrido a estudios con animales donde también se aprecia el fenómeno de compensación al igual que en los humanos (Stein y Stanford, 2008). Estudios realizados con gatos (Figura 9) demuestran la existencia de conexiones directas entre áreas corticales auditivas y visuales, lo que puede explicar el reclutamiento de las mismas al producirse la privación del sentido visual o auditivo (Hall y Lomber, 2008).

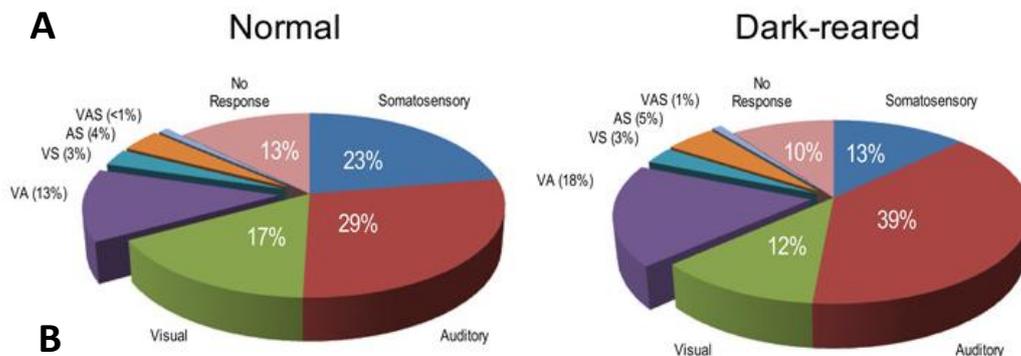


FIGURA 9: Efectos de la privación visual temprana en gatos. **A.** Comparación de la reorganización neuronal tras la privación visual. Se aprecia el aumento del porcentaje de la zona auditiva al reducirse la zona visual. AS: auditivo-somatosensorial; VA: visual-auditivo; VAS: visual-auditivo-somatosensorial; VS: visual-somatosensorial. **B.** La distribución de las neuronas que integran el surco ecto silviano varía. Esta zona está compuesta por zonas SIV (cuarta área somatosensorial), FAES (campo auditivo de la AES) y AEW (área visual del AES). Modificada de Merabet y Pascual-Leone, 2010.

En humanos ciegos, la conectividad efectiva entre las áreas corticales somatosensorial y visual también se ha demostrado utilizando para ello una combinación de estimulación magnética transcraneal (TMS) , para estimular áreas primarias somatosensoriales, y PET, para visualizar el efecto de la estimulación somatosensorial en las áreas corticales visuales (Merabet y Pascual-Leone, 2010). Todos estos cambios pueden reflejarse por ejemplo en la reorganización a nivel de los mapas corticales motores o sensitivos tanto de las regiones afectadas como de las que no se han visto dañadas después de una lesión vascular cerebral (Demey y cols., 2014).

Al igual que se produce en los déficits sensoriales, la compensación también se pone de manifiesto en otras lesiones como es el caso de la compensación motora tras un DCA. Tras generarse una lesión en la corteza motora primaria (M1) se produce una reorganización de los circuitos motores. Las zonas de alrededor de la lesión (perilesional), las zonas adyacentes y los tractos corticoespinales intentan compensar las funciones perdidas (Caleo, 2015). El área motora suplementaria (SMA) tiene especial relevancia en la compensación tras las lesiones en la M1, ya que comparte proyecciones con ella y se encuentra fuertemente interconectado a ambos hemisferios, lo que le permite contribuir en el desarrollo de patrones de movimientos compensatorios basados en la musculatura proximal. Un ejemplo es la utilización de la musculatura proximal para impulsar la extremidad anterior hacia adelante, aunque no se posea control sobre la mano (Dancause y Nudo, 2011).

Estas conductas compensatorias son producidas por mecanismos de plasticidad neuronal que en primera instancia son mecanismos rápidos y reversibles pero que si se mantienen en el tiempo pueden llegar a ser permanentes. En términos de plasticidad, se piensa que el desenmascaramiento de las conexiones preexistentes y las variaciones en la conectividad pueden dar lugar a cambios rápidos, que si se mantienen y refuerzan, darán lugar a modificaciones estructurales lentas pero permanentes como la arborización dendrítica, los brotes axonales y el crecimiento de nuevas conexiones (Merabet y Pascual-Leone, 2010).

Es necesario considerar que aunque este proceso se vea como un tipo de plasticidad beneficiosa también puede ocasionar consecuencias no deseadas, ya que la compensación funcional puede generar un deterioro gradual para recuperar la función original. De este modo, el individuo puede convertirse en un mal candidato en los procedimientos destinados a restaurar la función inicialmente perdida, de manera que la compensación que se genera en individuos sordos, por ejemplo, puede interferir con la posterior colocación de un implante coclear debido a los cambios creados por el reclutamiento intermodal. Es por esto por lo que la

decisión de establecer una determinada estrategia de rehabilitación debe tener en cuenta los efectos que se generarán sobre la función residual y sobre el proceso de compensación funcional (Merabet y Pascual-Leone, 2010).

4.6. MÉTODOS TERAPÉUTICOS EN PACIENTES CON DAÑO ADQUIRIDO

Antes de comenzar el proceso de rehabilitación es necesario determinar el estado inicial del paciente para conocer las capacidades que se necesitan rehabilitar (Carvajal-Castrillón y Restrepo, 2013). Dependiendo del tipo de lesión que sufra el individuo necesitará de una u otra terapia para tratar de restaurar la funcionalidad perdida. El proceso de rehabilitación es individualizado para cada paciente y debe adaptarse a sus demandas funcionales.

4.6.1. REHABILITACIÓN TRADICIONAL

4.6.1.1. REHABILITACIÓN COGNITIVA:

A continuación se describen algunas técnicas empleadas en la intervención de alteraciones cognitivas en atención, memoria, funciones ejecutivas y percepción visual. Actualmente, la rehabilitación neuropsicológica es una herramienta terapéutica muy relevante destinada a pacientes con alteraciones neuropsicológicas derivadas de daños cerebrales. Aparte de mejorar el desempeño funcional aumenta la calidad de vida del paciente y de su familia.

- **Rehabilitación de la atención:** Esta capacidad es la base de otros procesos cognitivos, por eso es muy importante rehabilitarla en primer lugar. El método de rehabilitación consiste en proponer diferentes procesos atencionales, como la capacidad para mantener la respuesta atencional de manera prolongada (atención sostenida), la selección de la información relevante e inhibición de la irrelevante (atención selectiva), la habilidad para cambiar el foco atencional de forma sucesiva (atención alternante) y atender a dos estímulos al mismo tiempo (atención dividida). El empleo de apoyos (agendas, alarmas), son estrategias útiles para mejorar las alteraciones y dificultades en los trastornos atencionales (Carvajal-Castrillón y Restrepo, 2013).
- **Rehabilitación de las funciones ejecutivas:** Permite al paciente tener un mayor control sobre sus respuestas conductuales, planes cognitivos y la manera en la que se desempeña en actividades específicas (Tabla 2). Se pretende eliminar las ejecuciones automatizadas (que carecen de un óptimo nivel de conciencia y atención). Se le debe enseñar al paciente que las actividades complejas pueden descomponerse en pasos simples hasta lograr el objetivo último que es la finalización de la actividad compleja. Para intervenir la solución

de problemas es necesaria la aplicación de una estrategia IDEAL (Identificar cuál es el problema, Definir de alternativas para su solución, Elegir una ellas, Aplicarla, ver el Logro) (Arango-Lasprilla y Parra, 2008).

AMARILLO	ROJO	NEGRO	AZUL	AZUL
NEGRO	VERDE	ROJO	AMARILLO	VERDE
ROJO	AZUL	NEGRO	VERDE	AMARILLO

TABLA 2: Ejercicio inspirado en el paradigma “Stroop”. Prueba utilizada en la rehabilitación de las funciones ejecutivas del paciente donde éste debe decir el nombre de la tinta en la que está impresa cada palabra. Tomada de Portellano, 2005.

- **Rehabilitación de la memoria:** Es importante que el paciente conozca al inicio de la terapia las bases para tener una mejor memoria (ser consciente de lo que se quiere memorizar, aumentar la atención, utilizar la repetición,...). Las estrategias internas engloban visualización (formación de imágenes mentales), asociación (establecimiento de vínculos semánticos entre una información antigua y la nueva que se desee aprender) y categorización (clasificar la información en subgrupos antes de memorizarla). También se recurre a estrategias externas como el uso de notas, agendas o rótulos (Ostrosky-Solis y Lozano-Gutiérrez, 2003).
- **Rehabilitación de la percepción visual:** Se comienza por el reconocimiento de figuras geométricas básicas hasta la identificación de imágenes superpuestas. La cantidad de estímulos a reconocer y la cantidad de distracciones y complejidad de las figuras va aumentando. Si el daño cerebral es extenso, se debe pensar en utilizar estrategias de compensación del déficit como el reconocimiento de objetos mediante el tacto (Carvajal-Castrillón y Restrepo, 2013).

4.6.1.2. REHABILITACIÓN CONDUCTUAL:

En esta tipo de rehabilitación, se emplean estrategias de modificación de la conducta orientadas a disminuir o aumentar la presencia de conductas y comportamientos. El objetivo principal es que la persona entienda que sus comportamientos y conductas tienen consecuencias. Las más comunes se basan en la teoría de los refuerzos y castigos: Pavlov, Watson, Thorndike y Skinner. Se emplean refuerzos para acentuar la aparición de una

conducta. Éstos pueden ser estímulos positivos o negativos. Los estímulos positivos son agradables y se presentan al paciente ante la realización de un comportamiento deseado. Los estímulos negativos se definen como una disminución del estímulo agradable para favorecer conductas más adaptativas.

También se utilizan técnicas de *modelado*, donde se refuerza cada uno de los pasos que la persona hace y que se acerca a la conducta objetivo, y *encadenamiento*, que consiste en descomponer una actividad en pasos sucesivos más sencillos e ir aumentando gradualmente la dificultad hasta lograr el comportamiento más complejo.

Por otra parte, se emplean castigos como respuesta a conductas no deseadas con la finalidad de la reducción de aparición de la misma conducta (Carvajal-Castrillón y Restrepo, 2013).

4.6.1.3. REHABILITACIÓN MOTORA:

Para reestablecer la funcionalidad motora se recurre a ejercicios fisioterapéuticos adaptados a las necesidades de cada paciente. Éstos ofrecen una progresión tanto en la dificultad de los ejercicios empleados como en los objetivos de las actividades y se fundamentan en la repetición. Las terapias se realizan cuando existe un buen nivel de seguridad para el paciente (García-Hernández y cols., 2013) y están dirigidas al desempeño de tareas motoras importantes como prensiones, transferencias o marcha (Bayón y Martínez, 2008).

Para rehabilitar los miembros inferiores se utilizan ejercicios de rehabilitación de la marcha y el equilibrio. La marcha puede rehabilitarse mediante el empleo de la prueba de velocidad en diez metros (se valora el tiempo empleado para recorrer esa distancia) y la prueba de marcha de seis minutos (donde se evalúa la distancia que se recorre). Ambas deben realizarse sin correr. Para restaurar el equilibrio se utiliza el "Step Test", que consiste en subir y bajar un escalón situado a 7,5 cm de altura con el pie no afectado durante quince segundos (García-Hernández y cols., 2013).

Una de las terapias utilizadas para rehabilitar los miembros superiores es la terapia del movimiento inducido por restricción del lado sano (Figura 10), que consiste en estimular movimiento en el miembro afectado impidiendo el del miembro no lesionado (Bayón y Martínez, 2008).



FIGURA 10. Representación de la terapia del movimiento inducido por restricción del lado sano. En ambas figuras (A y B) se aprecia la estimulación del movimiento del miembro lesionado. Esta terapia activa conexiones en el cerebelo y en la corteza sensitivo-motora del hemisferio lesionado. **A.** Rata adulta a la cual se le ha inmovilizado la extremidad anterior izquierda obligándola a utilizar la extremidad lesionada. **B.** Ejemplo en humanos, donde la mano sana se inmoviliza mediante un yeso, que fuerza a la paciente a utilizar la mano lesionada para la escritura. Modificada de Starkey y Schwab, 2014.

4.6.2. REHABILITACIÓN MOTORA MEDIANTE ROBOTS

El uso de robots (Figura 11) en las terapias de rehabilitación neurológica de pacientes con DCA ha demostrado mejorar la funcionalidad motora de los mismos (Chen y cols., 2010). Estas técnicas ofrecen ventajas comparadas con las técnicas tradicionales, como la evaluación cuantitativa y objetiva de las mejoras de cada paciente (tienen sensores que miden diferentes parámetros) y la posibilidad de obtener una terapia intensiva y repetitiva de ejercicios con opciones de variación para mejorar el sistema neuromuscular del paciente (Caleo, 2015).

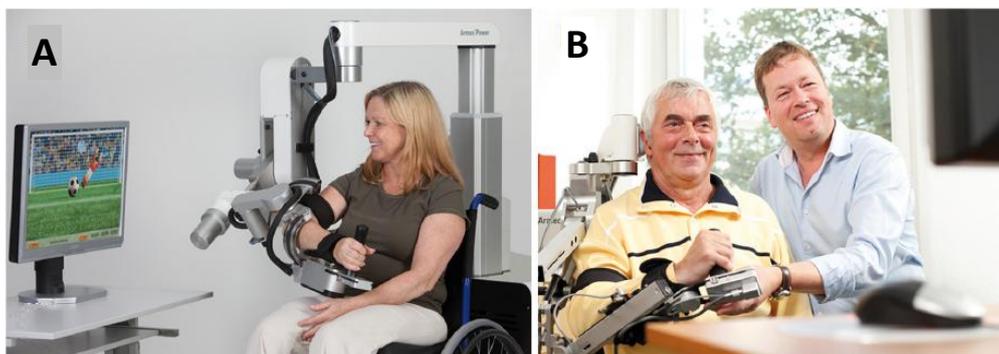


FIGURA 11. Rehabilitación motora mediante robots. En las figuras A y B se muestra la utilización de robots para el entrenamiento motor del miembro lesionado, en este caso la extremidad superior. Modificada de Starkey y Schwab, 2014.

Algunos de los robots más utilizados en rehabilitación son:

- **Robot MIME®:** Permite la movilidad del hombro y del codo. Posibilita la realización de ejercicios pasivos y asistidos.
- **Myomo e100®:** Se acopla al miembro superior mediante una abrazadera. Posee unos sensores capaces de detectar la actividad eléctrica muscular, que se transmite mediante

un sistema de software activando un motor que ayuda a flexionar y extender el codo. Este robot proporciona mejoras en la movilidad demostradas en ensayos clínicos.

- **Lokomat®:** Posee una cinta móvil, un sistema de soporte del peso corporal y dispositivos que se fijan a las piernas de los pacientes. Es utilizado para mejorar los procesos motores tales como la marcha, el equilibrio, la fuerza y el tono muscular. Esto es posible gracias a los dispositivos acoplados a las piernas son electromecánicos y ayudan a movilizarlas (Bayón y Martínez, 2008).

En pacientes con ictus se ha demostrado que la rehabilitación robótica ofrece mayores mejoras en la recuperación de la función motora frente a aquellos pacientes que utilizaron una rehabilitación convencional (Klamroth-Marganska y cols., 2014).

4.6.3. REHABILITACIÓN MEDIANTE ESTIMULACIÓN CEREBRAL NO INVASIVA

Los estudios neurofisiológicos sobre estimulación cerebral no invasiva han demostrado cambios en la excitabilidad neuronal, reorganización espontánea dendrítica y axonal (Dancause y Nudo, 2011; Nudo, 2011).

En humanos se ha utilizado estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) y estimulación magnética transcraneal para promover la recuperación funcional. Estas técnicas no son invasivas, por tanto reducen las complicaciones que se pudieran desarrollar durante la rehabilitación (Dancause y Nudo, 2011). Además inducen efectos a largo plazo sobre la excitabilidad cortical que duran meses después de la intervención (Dimyan y Cohen, 2011). Son técnicas que promueven la recuperación de las funciones cognitivas y motoras, especialmente en combinación con otros tipos de intervenciones de rehabilitación, como la terapia física y ocupacional (Lindenberg y cols., 2010).

La tDCS es una técnica neuromoduladora (Pekna y cols., 2012) que se fundamenta en el empleo de electrodos que transmiten corrientes débiles a la corteza cerebral (Figura 12). El tejido neural se polariza mediante el ánodo, que aumenta la excitabilidad neuronal y el cátodo que la reduce (Nitsche y cols., 2007).

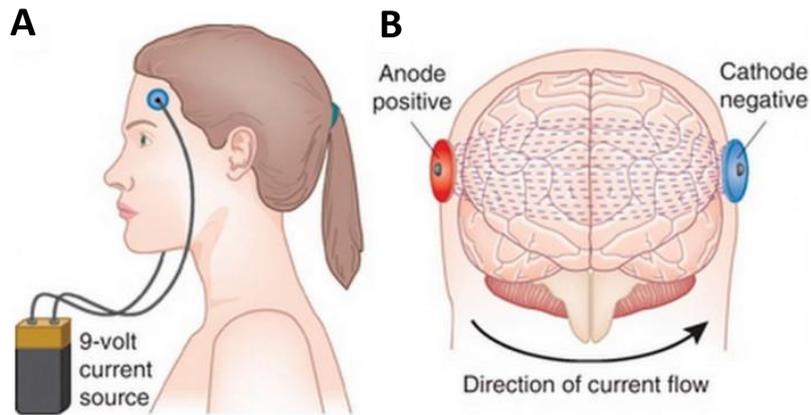


FIGURA12. Representación de la técnica de estimulación transcraneal de corriente directa. A.El dispositivo posee una batería, que suministra una corriente eléctrica, y dos electrodos. B. El ánodo (estimulador de la actividad neuronal) y el cátodo (inhibidor de la actividad neuronal). Forman un circuito al ponerse en contacto con la corteza cerebral, permitiendo la recuperación funcional mediante la estimulación neuronal.Tomada de Valentin y cols., 2015.

Esta técnica se puede combinar con otras como la estimulación nerviosa periférica del nervio radial y cubital de la muñeca (Celnik y cols., 2009), lo cual aumenta los efectos de la rehabilitación (Dancause y Nudo, 2011).

La TMS es una técnica con función neuromoduladora y neuroestimuladora que se aplica directamente sobre el hemisferio ipsilesional, aumentando su excitabilidad (Figura 13). Es una técnica que puede activar o suprimir la actividad en diferentes regiones corticales (Dancause y Nudo, 2011; Pekna y cols., 2012).

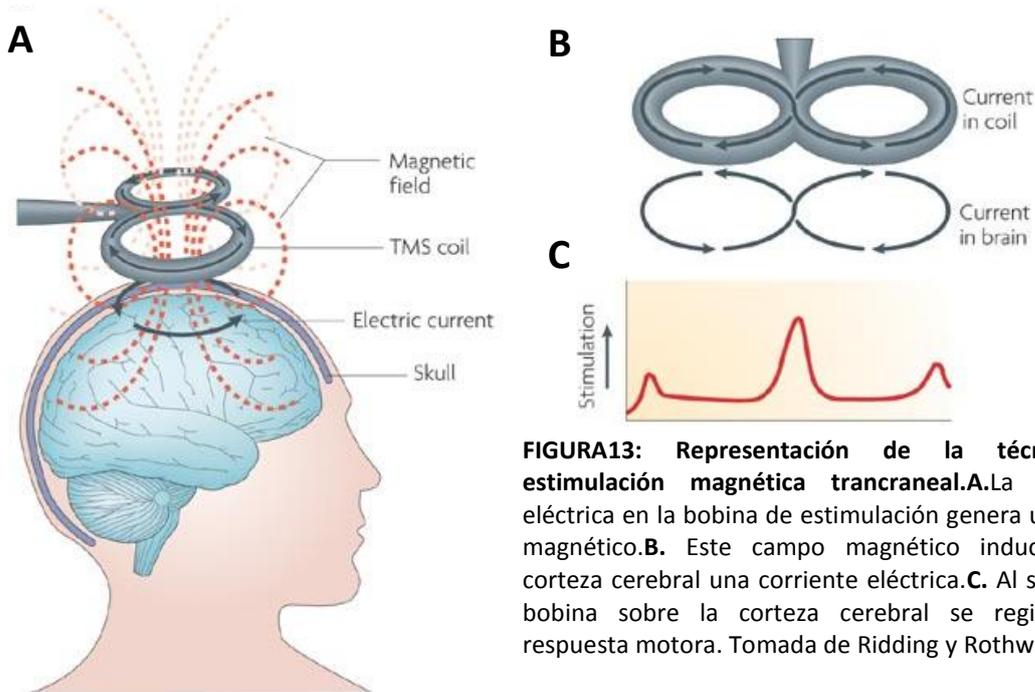


FIGURA13: Representación de la técnica de estimulación magnética transcraneal.A.La corriente eléctrica en la bobina de estimulación genera un campo magnético.B. Este campo magnético induce en la corteza cerebral una corriente eléctrica.C. Al situarse la bobina sobre la corteza cerebral se registra una respuesta motora. Tomada de Ridding y Rothwell, 2007.

Los estudios en animales indican que los efectos de la TMS podrían ser análogos a otras intervenciones que inducen la potenciación a largo plazo o depresión a largo plazo en el hipocampo. Además el empleo de esta técnica favorece la expresión de factores neurotróficos (Dimyan y Cohen, 2011).

4.6.4. TERAPIAS FARMACOLÓGICAS

Varios estudios demuestran que la coordinación entre rehabilitación y tratamiento farmacológico aumenta la recuperación funcional de los individuos frente al uso de cualquiera de estas técnicas por separado (Caleo, 2015; Kolb y Whishaw, 2006).

Tras un daño cerebral hay que diferenciar dos momentos clave en los que se puede actuar farmacológicamente. El objetivo en cada uno de esos momentos será distinto. El primero es la fase aguda, que engloba desde el momento de la lesión hasta unas pocas horas después. En este periodo se recurre a fármacos neuroprotectores (Lizasoain y cols., 2007) con el objetivo de proteger a las neuronas de la toxicidad generada mediante el bloqueo de los canales de calcio para evitar el desequilibrio iónico. También hay otros fármacos utilizados para mejorar la actividad metabólica o reducir el edema cerebral (Kolb y Whishaw, 2006). El segundo es la fase crónica, que puede durar hasta meses después de la lesión. En estos momentos se utilizan fármacos neuroreparadores (Lizasoain y cols., 2007).

Algunos de los fármacos que han demostrado ejercer efectos positivos de recuperación de funcionalidad son los siguientes:

- **Fluoxetina:** Fármaco que inhibe la recaptación de serotonina. Ejerce un papel neuroprotector. Promueve la neurogénesis del hipocampo, mejorando los déficits cognitivos. Además tiene efectos antiinflamatorios (Pekna y cols., 2012).
- **Anfetamina:** Induce la liberación neuronal de norepinefrina, dopamina y serotonina aumentando la plasticidad y fomentando la formación de nuevas conexiones (Cheatwood y cols., 2008) este fármaco es relativamente ineficaz a dosis más bajas y más altas de las necesarias. En un estudio reciente ha quedado de manifiesto que la administración de 10mg dos días por semana antes de las sesiones de fisioterapia mejora la recuperación funcional (Schuster y cols., 2011). Este fármaco incrementa los niveles de neurotransmisores y la producción de factores de crecimiento que estimulan la formación de sinapsis (Kolb y Whisaw, 2006).

- **Levodopa:** Es precursora de la dopamina, que se convierte más tarde en norepinefrina. En combinación con fisioterapia mejora la recuperación funcional (Pekna y cols., 2012).
- **Niacina:** Ejerce efectos sobre la angiogénesis, arteriogénesis y aumenta el crecimiento y la plasticidad sináptica, además del crecimiento del axón. En estudios con ratas se ha demostrado que mejoran la restauración funcional tras administrarlo 24 horas después del daño neuronal (Cui y cols., 2010).
- **Inosina:** Nucleótido que mejora la capacidad de las neuronas para formar conexiones en el lado contralateral (Zai y cols., 2009).

4.6.5. USO DE CÉLULAS MADRE COMO TERAPIA TRAS UNA LESIÓN CEREBRAL

La terapia con células madre puede suponer una oportunidad potencial de fomentar la recuperación funcional en pacientes con daño adquirido. Hoy en día se encuentra en fase de experimentación, ya que aún no se ha conseguido un buen nivel de seguridad (Loubinoux y cols., 2014). La eficacia del tratamiento con células madre para la recuperación funcional ha sido evaluada en diversos estudios con animales que sufrieron un ACV, en los que se ha demostrado la capacidad terapéutica de este tratamiento (Pekna y cols., 2012). Así, un estudio realizado con roedores, demostró una recuperación funcional de las extremidades después de trasplantar células madre pluripotentes inducidas (iPSCs). Estas células, derivadas de células somáticas de adultos, se diferenciaron en neuronas maduras y se integraron en los circuitos del animal receptor (Oki y cols., 2012). Otro estudio en el que se trasplantaron células madres mesenquimales (MSC) en el lugar de la lesión también demostró mejoras funcionales en animales con ACV (Eckert y cols., 2013; Zhang y Chopp, 2013). La administración de células madre 24 horas después de la inducción de ACV en animales demostró en un estudio reciente una mejora en el resultado funcional respecto a la administración tardía, demostrando que el tiempo de aplicación tras la lesión también es importante.

Aunque en menor número, también existen estudios en humanos con células madre en pacientes con ACV con resultados esperanzadores. Así, por ejemplo, un estudio en 12 sujetos con ACV demostró la viabilidad y seguridad del uso de células madre autólogas cultivadas en suero de los propios pacientes (Honmou y cols., 2011).

Es un pensamiento extendido, el que estas mejoras funcionales experimentadas tras estos daños adquiridos sean debidas principalmente a la liberación de factores tróficos por parte de las células madres, los cuales tienen capacidad de estimular la plasticidad cerebral tras un ACV, y no a la mera sustitución neuronal (Caleo, 2015). La integración de las células

madre favorece los procesos de angiogénesis, sinaptogénesis y la plasticidad dendrítica (Zhang y Chopp, 2009). Además permiten el reclutamiento de células, el aumento de neovascularización e inhiben la apoptosis en la zona de penumbra (Bliss y cols., 2007; Zhang y cols., 2011).

La terapia con células madre es un campo muy prometedor que se encuentra actualmente en investigación. A pesar de que hay muchos estudios prometedores, es necesario tener precaución con este tipo de terapia, ya que las conexiones formadas pueden no tener efecto o pueden disminuir la función que se pretendía restaurar (Loubinoux y cols., 2014).

5. CONCLUSIONES

1. En los últimos años ha adquirido especial relevancia el estudio y tratamiento de las enfermedades conocidas como Daño Cerebral Adquirido debido principalmente a su alta prevalencia en la sociedad occidental. Este grupo de enfermedades se originan principalmente por accidentes cerebrovasculares (ictus) o traumatismos craneoencefálicos y causan en el individuo un deterioro neurológico permanente respecto a la situación previa, lo que condiciona un menoscabo de su capacidad funcional y de su calidad de vida.
2. Nuestro cerebro presenta una alta capacidad plástica, no sólo durante el desarrollo embrionario o como resultado del aprendizaje sino también durante la etapa adulta. Así, tras una lesión cerebral, nuestro organismo pone en marcha una serie de mecanismos que implican modificaciones a nivel molecular, celular y a nivel cerebral y que producen cambios en las estructuras cerebrales y en la conectividad entre las mismas con el fin de compensar una lesión y recuperar la funcionalidad de la zona afectada.
3. La compensación intermodal, a priori un procedimiento que parece ser beneficioso, puede tener consecuencias negativas sobre el paciente, dependiendo del estado y características propias del individuo y de la lesión que presente. Así, si lo que apremia es restaurar la función original, los métodos terapéuticos deben ir enfocados a este fin; por el contrario, si el daño adquirido es tan grave que imposibilita la recuperación de la función primitiva, se deben estimular los mecanismos compensatorios que recluten el tejido nervioso funcional para obtener un mayor rendimiento en cuanto a otras capacidades.
4. El estudio y el entendimiento de estos mecanismos de plasticidad neuronal, así como las nuevas técnicas de neuroimagen están permitiendo desarrollar nuevas estrategias terapéuticas más seguras, eficaces y adaptadas a las necesidades de cada paciente que mejoren la recuperación funcional de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

Aguilar F. ¿Es posible la restauración cerebral? Mecanismos biológicos de la plasticidad neuronal. *Plas & Rest Neurol.* 2003; 2(2): 143-152.

Alary F, Duquette M, Goldstein R, Elaine-Chapman C, Voss P, La Buissonnière-Ariza V et al. Tactile acuity in the blind: a closer look reveals superiority over the sighted in some but not all cutaneous tasks. *Neuropsychologia.* 2009; 47: 2037-2043.

Arango-Lasprilla JC, Parra M. Rehabilitación de las funciones ejecutivas en caso de patología cerebral. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias.* 2008; 8: 159-178.

Bárcena-Orbe A, Rodríguez-Arias CA, Rivero-Martín B, Cañizal-García JM, Mestre-Moreiro C, Calvo-Pérez JC et al. Revisión del traumatismo craneoencefálico. *Neurocirugía.* 2006; 17: 495-518.

Bayón M, Martínez J. Plasticidad cerebral inducida por algunas terapias aplicadas en el paciente con ictus. *Rehabilitación (Madr).* 2008; 42(2): 86-91.

Biblioteca Nacional de Medicina de EEUU (NIH). MedlinePlus [en línea]. [Consultado en Abril 2016a]. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ischemicstroke.html>.

Biblioteca Nacional de Medicina de EEUU (NIH). MedlinePlus [en línea]. [Consultado en Mayo 2016b]. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/007470.htm>

Bliss T, Guzman R, Daadi M, Steinberg GK. Cell transplantation therapy for stroke. *Stroke.* 2007; 38: 817-826.

Book DS. Trastornos de la función cerebral. En: Porth CM, autora. *Fisiopatología: salud-enfermedad, un enfoque conceptual.* 7ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2007. p.1229-1267.

Brocalero A, Pérez Y. Proceso de Rehabilitación Cognitiva en un Caso de Traumatismo Craneoencefálico. *Clínica Contemporánea.* 2011; 2(2): 177-185.

Burgoyne RD, Haynes LP. Neuronal calcium sensor proteins: emerging roles in membrane traffic and synaptic plasticity. *Biology Report.* 2010; 27: 2-5.

Caleo M. Rehabilitation and plasticity following stroke: insights from rodent models. *Neuroscience*. 2015; 311: 180-194.

Carvajal-Castrillón J, Restrepo A. Fundamentos teóricos y estrategias de intervención en la rehabilitación neuropsicológica en adultos con daño cerebral adquirido. *Revista CES Psicología*. 2013; 6(2): 135-148.

Celnik P, Paik NJ, Vandermeeren Y, Dimyan M, Cohen LG. Effects of combined peripheral nerve stimulation and brain polarization on performance of a motor sequence task after chronic stroke. *Stroke*. 2009; 40: 1764-1771.

Cheatwood JL, Emerick AJ, Kartje GL. Neuronal plasticity and functional recovery after ischemic stroke. *Top Stroke Rehabil*. 2008; 15: 42-50.

Chen H, Epstein J, Stern E. Neural Plasticity After Acquired Brain Injury: Evidence from Functional Neuroimaging. *PM&R*. 2010; 2(2): 306-312.

Collignon O, Lassonde M, Lepore F, Bastien D, Veraart C. Functional cerebral reorganization for auditory spatial processing and auditory substitution of vision in early blind subjects. *Cereb. Cortex*. 2007; 17: 457-465.

Cui X, Chopp M, Zacharek A, Roberts C, Buller B, Ion M et al. Niacin treatment of stroke increases synaptic plasticity and axon growth in rats. *Stroke*. 2010; 41: 2044-2049.

Dancause N, Nudo RJ. Shaping plasticity to enhance recovery after injury. *Prog Brain Res*. 2011; 192: 273-295.

Demey I, Allegri R, Barrera-Valencia M. Bases Neurobiológicas de la Rehabilitación. *CES Psicología*. 2014; 7(1): 130-140.

Dimyan MA, Cohen LG. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. *Nat Rev Neurol*. 2011; 7: 76-85.

Eckert MA, Vu Q, Xie K, Yu J, Liao W, Cramer SC et al. Evidence for high translational potential of mesenchymal stromal cell therapy to improve recovery from ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013; 33: 1322-1334.

Elizondo G, Pinales R, Campos MA. Diagnóstico por imagen en neurología o neuroimagen. En: Muñiz CL, coordinador y autor. *Neurología clínica de Rangel Guerra*. 1ª ed. México, D.F.: El Manual Moderno; 2015. p.69-83.

Enriquez JM. Traumatismo craneoencefálico y raquimedular. En: Muñiz CL, coordinador y autor. Neurología clínica de Rangel Guerra. 1ª ed. México, D.F.: El Manual Moderno; 2015. p.373-380.

Federación Española de Daño Cerebral (FEDACE) [en línea]. [Consultado en Febrero 2016]. Disponible en: <http://fedace.org/>

Garcés-Vieira MV, Suárez-Escudero JC. Neuroplasticidad: aspectos bioquímicos y neurofisiológicos. Rev CES Med. 2014; 28(1): 119-132.

García-Hernández JJ, Mediavilla-Saldaña L, Pérez-Rodríguez M, Pérez-Tejero J, González-Altad C. Análisis del efecto de las actividades físicas grupales en pacientes con daño cerebral adquirido en fase subaguda. Rev Neurol. 2013; 57: 64-70.

García-Molina A, López-Blázquez R, García-Rudolpha A, Sánchez-Carrión R, Enseñat-Cantallops A, Tormos JM et al. Rehabilitación cognitiva en daño cerebral adquirido: variables que median en la respuesta al tratamiento. Rehabilitación (Madr). 2015; 49(3): 144-149.

Gutiérrez K, De los Reyes C, Rodríguez M, Sánchez A. Técnicas de rehabilitación neuropsicológica en daño cerebral adquirido: ayudas de memoria externas y recuperación espaciada. Psicología desde el Caribe. 2009; 24: 147-179.

Hall AJ, Lomber SG. Auditory cortex projections target the peripheral field representation of primary visual cortex. Exp. Brain Res. 2008; 190: 413-430.

Helm EE, Tyrell CM, Pohlig RT, Brady LD, Reisman DS. The presence of a single-nucleotide polymorphism in the BDNF gene affects the rate of locomotor adaptation after stroke. Exp Brain Res. 2016; 234(2): 341-351.

Hernández-Muela S, Mulas F, Mattos L. Plasticidad neuronal funcional. Rev Neurol. 2004; 38(1): 58-68.

Honmou O, Houkin K, Matsunaga T, Niitsu Y, Ishiai S, Onodera R et al. Intravenous administration of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in stroke. Brain J Neurol. 2011; 134: 1790-1807.

Ira S. Fisiología Humana. 10ª ed. Madrid: Mc Graw Hill; 2008.

Johansson BB. Brain Plasticity and Stroke Rehabilitation. Stroke. 2000; 31: 223-230.

Klamroth-Marganska V, Blanco J, Campen K, Curt A, Dietz V, Ettlin T et al. Three-dimensional, task-specific robot therapy of the arm after stroke: a multicentre, parallel-group randomised trial. *Lancet Neurol.* 2014; 13:159-166.

Kleim, JA. Neural plasticity and neurorehabilitation: Teaching the new brain old tricks. *Journal of Communication Disorders.* 2011; 44: 521-528.

Kolb B, Whishaw IQ. *Neuropsicología Humana.* 5ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2006.

Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Nair D, Schlaug G. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology.* 2010; 75: 2176-2184.

Lizasoain I, Moro MA, Fernández-López D, Pradillo JM, Sobrino T, Castillo J. Plasticidad, neurogénesis y angiogénesis. En: Johan Montaner, autor y editor. *Fisiopatología de la isquemia cerebral.* 1ª ed. Barcelona: ICG Marge, SL. 2007. p. 179-190.

López LM. Neuroplasticidad y sus implicaciones en la rehabilitación. *Rev Univ. salud.* 2012; 14(2): 197-204.

Loubinoux I, Demain B, Davoust C, Plas B, Vaysse L. Stem cells and motor recovery after stroke. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine.* 2014; 57: 499-508.

Merabet LB, Pascual-Leone A. Neural reorganization following sensory loss: the opportunity of change. *Neuroscience.* 2010; 11: 44-52.

Murie-Fernández M, Irimia P, Martínez-Vila E, Meyer MJ, Teasell R. Neurorehabilitación tras el ictus. *Neurología.* 2010; 25(3): 189-196.

Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Neuroscience.* 2009; 10: 861-872.

Nitsche MA, Doemkes S, Karakose T, Antal A, Liebetanz D, Lang N et al. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *Journal of Neurophysiology.* 2007; 97: 3109-3117.

Nudo RJ. Neural bases of recovery after brain injury. *Journal of Communication Disorders.* 2011; 44: 515-520.

Oki K, Tatarishvili J, Wood J, Koch P, Wattananit S, Mine Y et al. Human-induced pluripotent stem cells form functional neurons and improve recovery after grafting in stroke-damaged brain. *Stem Cells.* 2012; 30: 1120-1133.

Ostrosky-Solis F, Lozano-Gutiérrez A. Rehabilitación de la memoria en condiciones normales y patológicas. *Revista Latinoamericana en Psicología*. 2003; 21: 39-51.

Pearson-Fuhrhop KM, Kleim JA, Cramer SC. Brain plasticity and genetic factors. *Topic Stroke Rehabilitation*. 2009; 16(4): 282-299.

Pekna M, Pekny M, Nilsson M. Modulation of Neural Plasticity as a Basis for Stroke Rehabilitation. *Stroke*. 2012; 43: 2819-2828.

Perales L, Pérez AM, Atin MA, Varela A. Efecto de la terapia Vojta en la rehabilitación de la marcha en dos pacientes adultos con daño cerebral adquirido en fase tardía. *Fisioterapia*. 2009; 31(4): 151-162.

Portellano JA. *Introducción a la neuropsicología*. 1ª ed. Madrid: Mc Graw Hill; 2005.

Rehme AK, Fink GR, von Cramon DY, Grefkes C. The role of the contralesional motor cortex for motor recovery in the early days after stroke assessed with longitudinal FMRI. *Cereb Cortex*. 2011; 21: 756-768.

Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nat Rev Neurosci*. 2007; 8(7): 559-567.

Schuster C, Maunz G, Lutz K, Kischka U, Sturzenegger R, Ettl T. Dexamphetamine improves upper extremity outcome during rehabilitation after stroke: a pilot randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011; 25: 749-755.

Siegelbaum SA, Kandel ER. Overview of Synaptic Transmission. En Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. *Principles of Neural Science*. 5ª ed. USA: McGraw Hill; 2013. p.177-188.

Starkey ML, Schwab ME. How Plastic Is the Brain after a Stroke? *The Neuroscientist*. 2014; 20(4): 359-371.

Stein BE, Stanford TR. Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron. *Nature Rev. Neurosci*. 2008; 9: 255-266.

Taub E, Uswatte G, Elbert T. New treatments in neurorehabilitation founded on basic research. *Neuroscience*. 2002; 3(3): 228-236.

Urazan J, Palacios J. Validación de un programa de estimulación neuropsicológica NEUROPROTENIC en pacientes con daño cerebral adquirido. *Rev. Chil. Neuropsicol.* 2014; 9 (1-2): 12-15.

Valentin LSS, Fregni F, Carmona MJC. Effects of the Transcranial Direct Current Stimulation on prevention of postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery: prospective, randomized, double-blind study. *J Neurol Stroke.* 2015; 3(1): 78-85.

Warraich Z, Kleim JA. Neural Plasticity: The Biological Substrate For Neurorehabilitation. *PM&R.* 2010; 2: 208-219.

Watson NV, Breedlove SM. *The Mind's Machine: Foundations of Brain and Behavior.* 1ª ed. United States: Sinauer Associates, Inc.; 2012.

Zai L, Ferrari C, Subbaiah S, Havton LA, Coppola G, Strittmatter S et al. Inosine alters gene expression and axonal projections in neurons contralateral to a cortical infarct and improves skilled use of the impaired limb. *J Neurosci.* 2009; 29: 8187-8197.

Zhang J, Chopp M. Cell-based therapy for ischemic stroke. *Expert Opin Biol Ther.* 2013; 13: 1229-1240.

Zhang L, Li Y, Zhang C, Chopp M, Gosiewska A, Hong K. Delayed administration of human umbilical tissue-derived cells improved neurological functional recovery in a rodent model of focal ischemia. *Stroke.* 2011; 42: 1437-1444.

Zhang ZG, Chopp M. Neurorestorative therapies for stroke: underlying mechanisms and translation to the clinic. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 491-500.