

Plasticidad y Restauración Neurológica

**Volumen
Volume 2**

**Número
Number 2**

**Julio-Diciembre
July-December 2003**

Artículo:

*¿Es posible la restauración cerebral?
Mecanismos biológicos de la
plasticidad neuronal*

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Asociación Internacional en Pro de la Plasticidad Cerebral, A.C.

**Otras secciones de
este sitio:**

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com



¿Es posible la restauración cerebral? Mecanismos biológicos de la plasticidad neuronal

Francisco Aguilar Rebolledo*

RESUMEN

- * Neurólogo Clínico
Investigador asociado
Maestro en Ciencias Médicas
Miembro de la academia
Mexicana de Cirugía
Miembro Numerario, Academia
Mexicana de Pediatría

La evidencia de recuperación funcional después del daño cerebral se conoce empíricamente desde hace varios siglos. La plasticidad cerebral se refiere a la capacidad adaptativa del sistema nervioso central para disminuir los efectos de lesiones, a través de cambios que modifican la estructura y la función tanto en su medio interno como externo. El conocimiento de las bases neurológicas funcionales y disfuncionales facilitan la comprensión de los cambios, lo cual ha permitido desarrollar procedimientos efectivos de rehabilitación.

Los avances científicos han permitido conocer los mecanismos del daño neurológico secundario y desarrollar nueva tecnología para revertir estos procesos. Además este artículo revisa los mecanismos que se postulan en la reorganización de la función cerebral después de daño, tales como el desenmascaramiento, el desarrollo de receptores extrasinápticos, sinaptogénesis reactiva, factores tróficos, sinapsinas, neurotransmisores, etc.

El daño neurológico se observa principalmente después del periodo prenatal, neonatal y en la niñez. En los adultos la plasticidad cerebral es menor comparada con los niños, sin embargo, los cambios plásticos ocurren a cualquier edad y las ganancias funcionales continúan por años después de la lesión.

La expresión de plasticidad cerebral y la capacidad de las neuronas para cambiar su función, perfil químico, o su estructura son nuevos marcos conceptuales que contribuyen en la restauración cerebral.

PALABRAS CLAVE: Plasticidad neuronal, mecanismos de reorganización, restauración cerebral.

ABSTRACT

Correspondencia:
Dr. Francisco Aguilar Rebolledo,
Neurólogo Clínico, Investigador
Asociado, Unidad de
Investigación en Epidemiología
Clínica y Neurología, H. de
Pediatría, Centro Médico
Nacional Siglo XXI, IMSS.
Av. Cuauhtémoc No. 330, Col.
Doctores, C.P.06720, México D. F.
Tels: 5627 6900 ext 3312,
Fax 5627 6942
E-mail:
fran_aguilar_invest@yahoo.com.mx

Evidence of functional recovery after brain damage is known empirically since many centuries ago. The neuronal plasticity can refers to the adaptative adjustments of the central nervous system (CNS) and the brain capacity to diminish the effects of the lesions by mean of to modify structural and functional changes in its internal or external milieu. Knowledge of the neural bases of function and dysfunction facilitates and understanding of the cognitive, behavioral, motor and sensory changes encountered in the brain damaged patient that permitted leading to the development of effective rehabilitation procedures, and adequate environmental and psychosocial factors.

The pathological process of the CNS affecting the corticospinal and the subcorticospinal tracts, beside cerebellar, spinal, visual, language another system, however, through the brain plasticity have ability to modify its own structural organization and functioning. The end of the 20th century promises to introduce important insights into the mechanism of secondary neuronal damage, and de same time we are able to understand this can we reverse the process of the cell death. The new technology to permit evaluation of the validity and reliability of outcome measures, for in-vivo study of brain structure and physiologic functions, such studies are computed tomography, magnetic resonance imaging, single photon emission computed tomography, positron emission tomography, electroencephalography, transcranial magnetic stimulation.

In this article mentioned the postulate mechanisms of reorganization of function such as unmasking, the development of extra synaptic receptors, sprouting, trophy factors, synapsins, neurotransmitters, diaschisis and the regeneration of nerve fibers and cells. The clinical manifestation of brain plasticity are observed mainly after prenatal, neonatal, or childhood cerebral damage. In the adulthood neuronal plasticity is less comparative children, nevertheless these plastic changes may be found and any age, and functional gains continue by year after the lesion.

The expression of neural plasticity and the capacity of neurons to change their function, chemical profile, or structure are the new conceptual framework for the contribution in the brain restoration.

KEY WORDS: *Neuronal plasticity, mechanism of reorganization, brain restoration.*

INTRODUCCIÓN

Plasticidad cerebral expresa la capacidad adaptativa del sistema nervioso para minimizar los efectos de las lesiones a través de modificar su propia organización estructural y funcional.⁽¹⁾

Después de un daño cerebral no fatal ocurre usualmente alguna recuperación de funciones y su progreso puede continuar por años. El grado de recuperación es dependiente de muchos factores que incluyen: edad, área comprometida, cantidad de tejido dañado, rapidez en que se produce el daño, programas de rehabilitación y factores ambientales y psicosociales.⁽¹⁻⁵⁾

En años recientes la capacidad del cerebro para modificar funciones y para compensar daños ha demostrado jugar un papel importante en la recuperación. Sin embargo la importancia de esta capacidad ha venido a ser apreciada sólo recientemente.

La identificación por Broca a mediados del siglo pasado de un área específica en el lóbulo temporal izquierdo relacionada con el lenguaje, fue el punto de partida para que las neurociencias se centraran alrededor de un concepto estrechamente localizaciónista. Una pléthora de estudios (que incluso continúan hoy) siguen describiendo áreas específicas. El momento histórico era apropiado: excitantes descubrimientos en la física, química y la biología revelan más y más detalles de la naturaleza y la ciencia descriptiva florecía.

A medida que mejoraban las técnicas morfológicas, fisiológicas y neuroquímicas, se revelan más y más detalles de la estructura cerebral y sus conexiones funcionales. La enorme complejidad del cerebro pudo haber contribuido a la rigidez conceptual que se desarrolló; para organizar lo conocido dentro de un todo. Los anatomistas tenían que sectorizar (tal y como lo hizo Broadmann al dividir la corteza en 52 regiones) y las descripciones e ilustraciones de cada componente eran separadas unas de las otras dando lugar al concepto de un cerebro rígido, rigurosamente dividido.⁽³⁻⁶⁾ Esto, unido a los estudios de conectividad y a la ausencia de una significativa capacidad de regeneración en el cerebro (en contraste con órganos como el hígado que tiene la capacidad de duplicación mitótica) se combinaron para crear la impresión de un órgano rigidamente compartimentalizado, dividido y no maleable (o no "plástico") con poca capacidad de recuperación después de un daño.

Relativamente pocos anatomistas, fisiólogos o clínicos proyectaron un concepto de adaptabilidad dinámica. Así, una recuperación significativa era rara vez esperada y ni siquiera se buscaba (a pesar de ambiciones y bien fundados programas de rehabilitación), dado que tan pocas personas evidenciaban una recuperación significativa, esto sirvió para reforzar el concepto establecido de un cerebro rígido. Los programas de rehabilitación se desarrollaban a través de miembros de la familia no profesionales, quienes no estaban influenciados por lo establecido (o esencia conceptual) los cuales al no esperar una recuperación o que ésta fuera mínima podían tener más éxito debido a su propia ignorancia.

Ellos no sabían que la recuperación era imposible después de un cierto periodo de tiempo (6 meses) y así continuaban trabajando hasta obtener la recuperación.

Por tanto la, plasticidad cerebral es la adaptación funcional del sistema nervioso central (SNC) para minimizar los efectos de las alteraciones estructurales o fisiológicas sea cual fuere la causa originaria. Ello es posible gracias a la capacidad de cambio estructural – funcional que tiene el sistema nervioso por influencias endógenas y exógenas,

las cuales pueden ocurrir en cualquier momento de la vida.⁽⁴⁻¹⁰⁾

La capacidad del cerebro para adaptarse a la nueva situación lesional y para compensar los efectos de la lesión, aunque sólo sea de forma parcial, es mayor en el cerebro inmaduro que en el del adulto. La existencia de dobles vías motoras y sensitivas favorece la posibilidad de plasticidad.

Los mecanismos por lo que se llevan a cabo los fenómenos de plasticidad son histológicos, bioquímicos y fisiológicos, tras los cuales el sujeto va experimentando una mejoría funcional clínica, observándose una recuperación paulatina de las funciones perdidas.⁽¹¹⁾

Estudios clínicos y experimentales permiten localizar las estructuras cerebrales que asumen la función que realizaban antes de ser lesionadas. La voluntad del paciente por recuperarse y el buen criterio y conocimiento del neurólogo y del rehabilitador pueden conseguir resultados espectaculares en la recuperación de sujetos con lesiones cerebrales que no sean masivas y que no tengan carácter degenerativo. Pese a la mayor capacidad de plasticidad en el tejido cerebral joven, hay que reconocer que en todas las edades hay probabilidades de recuperación.⁽⁶⁻⁸⁾

Concepto de plasticidad cerebral:

Los efectos de los cambios en el medio externo sobre la estructura y función del sistema nervioso en desarrollo tienden a ser prominentes en el sistema sensorial. Tales efectos se han delineado claramente en los trabajos de Wiesel y Hubel sobre el desarrollo del sistema visual (como se describe más adelante en los modelos animales de plasticidad cerebral). Para ello es importante conocer descripciones elementales sobre conceptualización de la sinapsis en el contexto de la plasticidad cerebral.

Una "sinapsis" puede ser considerada una entidad morfológica y fisiológica, pero también esto es un concepto en evolución. La "plasticidad cerebral" en forma similar, es un concepto, aunque menos, bien fundamentado por un cuerpo de literatura científica específica como lo tiene el concepto de "sinapsis", los conceptos que se han desarrollado, frecuentemente se toman como "hechos", son influenciados significativamente por el contexto social, el nivel de tecnología y las tendencias científicas que prevalecen en el momento. "Después de todo, los conceptos no son sistemas lógicos....Ellos son unidades especializadas que o se desarrollan o se atrofian o bien pueden sumergirse con sus argumentos dentro de otros....Análogamente a las estructuras sociales, cada época tiene sus propios conceptos dominantes tanto como remanentes de épocas pasadas así como rudimentos de los del futuro".⁽¹⁾

Un "hecho" puede ser manufacturado por los conceptos prevalentes. Por ejemplo, nunca se ha demostrado la existencia del "prion", de hecho a la fecha lo único que existe es un avanzado concepto de un científico quien esencialmente ha propuesto su existencia y quien ha interpretado en ese concepto sus datos y los de otros. El amplio uso del término "prion" (una abreviatura de "partículas infecciosas proteináceas" una teórica estructura subviral a las que se ha tratado de responsabilizar de las infecciones por virus lentos), en la literatura popular y científica ha llegado a ser considerada como un hecho.

La plasticidad cerebral podría definirse en forma amplia, en cuyo caso podría incluir todo el concepto de aprendizaje, o en forma más concreta, como la evidencia de cambios morfológicos como la ramificación neuronal.

Una posición intermedia que puede ser apropiada puede definirse como “*la capacidad adaptativa del sistema nervioso central para modificar su propia organización estructural y funcional*”.⁽²⁻⁵⁾ Esto le permite una respuesta adaptativa (o maladaptativa) a la demanda funcional. A principios del siglo XX ya se consideraba la plasticidad como una de las dos propiedades fundamentales del sistema nervioso: la que le permite tolerar los cambios funcionales duraderos que tienen lugar; la otra propiedad fundamental era la excitabilidad, la cual se relaciona con cambios rápidos que no dejan huella en el sistema nervioso. Los mecanismos de la plasticidad cerebral pueden incluir cambios neuroquímicos, de placa terminal, de receptores o de estructuras.⁽⁶⁻¹²⁾

Tipos de plasticidad cerebral y mecanismos de producción

Se admite la posibilidad de que existen varios tipos de plasticidad neuronal en los que se consideran fundamentalmente factores tales como la edad de los pacientes, la naturaleza de la enfermedad y de los sistemas afectados.

Por edades:

- a) plasticidad del cerebro en desarrollo,
- b) plasticidad del cerebro en periodo de aprendizaje.
- c) plasticidad del cerebro adulto.

Por patologías:

- a) plasticidad del cerebro malformado,
- b) plasticidad del cerebro con enfermedad adquirida.
- c) plasticidad neuronal en las enfermedades metabólicas.⁽¹⁹⁻²³⁾

Por sistemas afectados:

- a) plasticidad en las lesiones motrices.
- b) plasticidad en las lesiones que afectan a cualquiera de los sistemas sensitivos.
- c) plasticidad en la afectación del lenguaje.
- d) plasticidad en las lesiones que alteran la inteligencia.^(18-20,24,25)

Los principales tipos de plasticidad⁽¹³⁻¹⁸⁾ se presentan en el cuadro I.

Naturalmente todos estos fenómenos de plasticidad cerebral hay que estudiarlos, comprenderlos y, si es posible, buscarles una explicación desde el punto de vista anatómico, fisiológico y/o funcional.

La explicación anatómica debemos buscarla a través de lo que se conoce como “sistemas secundarios paralelos del cerebro”. Estos son principalmente las vías subcorticoespinales, tales como los tractos vestibuloespinal, reticuloespinal, tectoespinal, rubroespinal y olivoespinal, los cuales son probablemente los más importantes en el humano durante la época neonatal.

Ellos suplementan la función de las vías corticoespinales más largas, que también muestran una importante función en el neonato a término, pero muestran una diferente expresión en el cerebro en un grado de madurez mayor.^(15-17,25)

La existencia de estas vías suplementarias, generalmente polisinápticas, hace posible su utilización en muchos casos en los que las vías fundamentales han sufrido una perturbación de cualquier tipo. Estos sistemas paralelos pueden ponerse en marcha por efecto de mecanismos intrínsecos o extrínsecos.

Esta plasticidad anatómica de las neuronas en el sistema nervioso central (SNC) es un fenómeno común en la sinapsis a las que tanto la estimulación fisiológica como las condiciones del entorno pueden dar origen a cambios numéricos y morfológicos.⁽²⁵⁾ La plasticidad del axón, sin embargo, es diferente de la sinapsis, ya que se considera actualmente como un fenómeno específico que se aprecia después de que una lesión parcial haya tenido lugar en el SNC que, como es obvio, es más pronunciada durante la primera infancia.^(14,26)

Estudios experimentales han podido demostrar la reorganización estructural en forma de la presencia de axones mielinizados en el tracto corticoespinal un cierto tiempo después de la ablación cortical unilateral neonatal.⁽²⁷⁻²⁹⁾

El tracto corticoespinal ipsilateral neoformado está compuesto de axones colaterales originados en las neuronas piramidales de la corteza cerebral ipsilateral sana.⁽²⁹⁻³⁰⁾ En niños con parálisis cerebral, la lesión del tracto corticoespinal en un lado puede ser compensada por el tracto corticoespinal contralateral, ipsilateral a los músculos afectados.^(21,27)

Cuadro I. Mecanismos de plasticidad en el sistema nervioso en desarrollo

Periodo	Mecanismos
Desarrollo temprano (relativamente sujeto a un programa genético)	Sobreproducción de neuronas Desarrollo exuberante de axones Retoños dendríticos exuberantes Sobreproducción de sinapsis
Desarrollo tardío (modificable por el ambiente)	Muerte neuronal programada Interrupción axona Proliferación de dendritas Eliminación de sinapsis
Factores que modifican el desarrollo tardío	Cambios en el tamaño del objetivo Actividad neuronal Factores de desarrollo neuronal Cambios endocrinos Cambios metabólicos

Parece que sólo si la lesión es prenatal, el tracto corticoespinal contralateral tiene axones individuales con terminaciones que proyectan grupos de neuronas motoras homólogas sobre ambos lados.⁽²⁴⁾ El mismo fenómeno, aunque en menor cuantía, ha podido ser demostrado también en épocas muy posteriores a la neonatal, e incluso en adultos.⁽²⁹⁾

Los axones de las neuronas corticales maduras pueden atravesar grandes distancias parenquimatosas hasta llegar a su destino final, y lo mismo puede ocurrir con células embrionarias subcorticales.

La función del epéndimo es determinante para la actividad histológica durante la vida embrionaria e incluso en la postnatal.⁽³²⁾ Las conexiones progresivas y las asociativas reciprocas son las que pueden estar, respectivamente, tras las funciones básicas de la corteza cerebral.

La arquitectura de ambos tipos de conexiones son susceptibles de modificaciones en relación con la experiencia durante el desarrollo, pero llegan a quedar estacionadas en la edad adulta.

Con el tiempo, las conexiones progresivas también parecen perder la plasticidad mientras las sinapsis de conexiones asociativas retienen una susceptibilidad mayor para las modificaciones dependientes de la experiencia.⁽³³⁻³⁵⁾ La persistente adaptabilidad de las conexiones reciprocas es probablemente el substrato de la habilidad para generar patrones perceptuales y motores a lo largo de la vida.

La plasticidad axonal y sináptica no tendría utilidad práctica si el ciclo funcional no se completa por la acción de los neurotransmisores específicos.⁽³⁶⁻³⁹⁾ Se considera que los cambios en la eficacia y en la liberación de los mismos juegan un papel fundamental en la plasticidad sináptica.

Estos cambios se realizan, en parte mediante la regulación de vesículas disponibles para la exocitosis.^(31,36)

Entre las sustancias conocidas que pueden regular la disponibilidad de dichas vesículas, una de las más importantes es la sinapsina I, una fosfoproteína específica cuya vía de fosforilización parece ser un componente vital en los mecanismos que intervienen en la plasticidad sináptica y puede contribuir a la base celular del aprendizaje y de la memoria.⁽⁴⁰⁾

El influjo presináptico del Ca²⁺ condiciona algunas formas de plasticidad sináptica.⁽³⁷⁾ El sistema colinérgico puede afectar a la formación de la memoria a través de la inducción de un estado oscilatorio en el que su requerimiento para la plasticidad sináptica es alterado dramáticamente.⁽³⁹⁾

Algunos mecanismos biológicos de la plasticidad cerebral.

La literatura reciente reconoce que los mecanismos de recuperación más importantes son:

- I. Ramificación o sinaptogénesis reactiva: Es el crecimiento de un cuerpo celular hacia otro como consecuencia de su crecimiento normal. Un vacío en un sitio particular puede hacer que este crecimiento permita que ese sitio pueda ser llenado parcialmente por la ramificación guiada por axones de crecimiento y proteínas como la laminina, integrina y cadherinas, con múltiples sitios de acoplamiento para neuronas, factores tróficos y glucoproteínas. Las ramificaciones colaterales son procesos axonales nuevos, que han brotado de un axón no dañado y crecen hacia un sitio sináptico vacío. Se ha demostrado

que esto ocurre en el SNC. Sin embargo la ramificación puede ser adaptativa o maladaptativa y su papel en la recuperación del daño cerebral es aún incierto.^(18,34)

2. Supersensibilidad de denervación: Resulta de un permanente incremento de la respuesta neuronal por la disminución de las aferencias. El sitio receptor puede llegar a ser más sensible a un neurotransmisor o los receptores aumentar en número. Este podría ser un factor en la reorganización de SNC.⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾
3. Compensación conductual: Despues de un daño cerebral pueden desarrollarse nuevas combinaciones de conductas. Por ejemplo un paciente puede usar diferentes grupos de músculos u otras estrategias cognoscitivas.^(19,45)
4. Neurotransmisión por difusión no sináptica: Este novel mecanismo se ha demostrado en pacientes con infarto cerebral después de la destrucción de las vías dopamínergicas un incremento en la regulación de receptores de membrana extrasinápticos.⁽⁴⁶⁾
5. Desenmascaramiento: Las conexiones neuronales en reposo que están inhibidas en el estado normal, pueden desenmascararse, después de un daño cerebral.^(30,45)
6. Factores tróficos. Se relacionan con recuperación cerebral después de una lesión, además del factor de desarrollo neuronal, las integrinas y otros.^(23,24,34,49)
7. Sinapsinas y neurotransmisores: Las sinapsinas son fosfoproteínas que aglutinan vesículas simpáticas y las unen al citoesqueleto de las membranas, los neurotransmisores además de mediar una información transináptica pueden inducir efectos de sinaptogénesis y reestructuración neuronal.^(4,5)
8. Regeneración de fibras y células nerviosas: Ocurre fundamentalmente en el sistema nervioso periférico, donde las células de Schwann proveen un ambiente favorable para los procesos de regeneración y facilitan la liberación de factores de desarrollo nervioso.^(20,22,24,51-53)
9. Diasquisis: Es un concepto ya antiguo, que relaciona la recuperación de la función a la recuperación de la depresión neural desde sitios remotos, pero conectados al sitio de la lesión.^(13,54)
10. Neurotransmisores: Se ha sugerido que algunos neurotransmisores se suman por medio de codificar información transináptica, lo cual induce efectos sobre la arquitectura neuronal, favoreciendo el desarrollo de retoños dendríticos, conexión de neuronas, influencias neuromoduladores entre otros.^(38,55)
11. Potenciación a largo plazo: Este proceso cerebral de aprendizaje y memoria que involucra la plasticidad sináptica ha centrado su capo experimental en estudios sobre la transmisión del glutamato y del receptor N-metil-D-aspartato. Lo relevante de la información científica es que la consolidación de los códigos de memoria y los procesos de memoria en los mamíferos están relacionados con estímulos de potenciación a largo plazo.^(56,57)

Todos éstos pueden ser mecanismos importantes en la recuperación de la función. Pueden ocurrir también efectos negativos como en el desenmascaramiento, por ejemplo, la aparición de reflejos "patológicos" tales como el Babinski después de un daño cerebral, esto puede ser debido al desenmascaramiento de reflejos que fueron normales en la infancia pero que se inhibieron durante el desarrollo.

Modelos de plasticidad cerebral

A. Modelos animales

La aplicación de modelos animales en rehabilitación cerebral ha sido discutida extensamente por lo que aquí sólo mencionaremos 3 modelos:

1. **Rehabilitación de gatos ambliopes:** Wiesel y Hubel demostraron que si el párpado de un ojo de un gato, es saturado durante los meses críticos de desarrollo visual normal, el ojo quedará permanentemente ambliope, después de haber sido retiradas las saturas, aun si el gato vive por 5 o más años con sus párpados funcionando normalmente.⁽⁵⁸⁾ Sin embargo, Chow y Steward hicieron la pregunta crítica; Puede obtenerse recuperación de la visión con un apropiado programa de entrenamiento (Rehabilitación).⁽⁵⁹⁾ Ellos fueron capaces de demostrar que no sólo es posible obtener alguna función (visión) sino que también registraron concomitantemente cambios fisiológicos (incremento en el número de células binoculares en la corteza visual) y morfológicos (cambios en el ganglio geniculado lateral). Este estudio se considera como uno de los más importantes en animales y aportan datos trascendentales en el campo de rehabilitación.^(61,62) Además de sus hallazgos en cuanto a plasticidad cerebral, la descripción de sus procedimientos es extrapolable de alguna manera a lo que ocurre en la rehabilitación humana. Por ejemplo, ellos anotaron que el uso del sistema tradicional de gratificación fue insuficiente, los gatos requerían períodos de complacencia y de mimo (que establecieran lazos efectivos con los experimentadores) y los métodos utilizados por el experimentador para desarrollar una demanda no fueron contemplados; por el contrario con rehabilitación intensiva, pero evitando la frustración los resultados son más eficientes.⁽⁶⁴⁾
2. **Enriquecimiento ambiental en un modelo con ratas:** Rosenzweig ha analizado estudios experimentales en animales, con la perspectiva de posibles aplicaciones en la rehabilitación humana.⁽⁶⁵⁾ Se propone a través que los ambientes enriquecidos, consistentes en jaulas con cierto número de "juguetes" y otros estímulos, induce cambios morfológicos, fisiológicos neuroquímicos y conductuales. Emerge de estos estudios un sinnúmero de posibilidades intrigantes para estudios en humanos. Por ejemplo, un ambiente enriquecido 2 horas por día, es tan efectivo como uno de 24 horas al día, sugiriendo la necesidad de realizar un estudio en humanos de calidad versus cantidad en un programa de rehabilitación.⁽⁶⁶⁾
3. **El papel de los neurotransmisores en la recuperación del daño cerebral:** Feeney y col han demostrado que mediante la estimulación de catecolaminas en el cerebro, después de una lesión de la corteza sensoriomotora en ratas, se obtiene una recuperación motora significativamente más rápida cuando se combina con un programa de "rehabilitación". Estudios ulteriores han mostrado el papel de *Locus coeruleus* y del cerebelo. Hay estudios humanos en donde se ha demostrado que la manipulación de neurotransmisores puede producir incremento en la recuperación en pacientes con enfermedad vascular cerebral (EVC) si se combina con rehabilitación.⁽²⁹⁻³¹⁾

B. Modelos humanos

1. Las observaciones en humanos en el desarrollo estructural de la vía visual en la etapa preescolar indican la

existencia de un periodo similar al que se ha observado experimentalmente, pero el cual se extiende a un periodo de tiempo mayor, desde la infancia temprana hasta los 6 o 7 años de edad en lo que se refiere algunas patologías como el estrabismo, recalando que el desarrollo del SNC es más lento en los humanos. Sin embargo, en los niños con cataratas congénitas la remoción de las cataratas debe realizarse antes de los 4 a 6 meses de edad para evitar un deterioro visual permanente.⁽⁶⁷⁾

2. El periodo más sensible en el área sensorial inicia entre el nacimiento y los 4 a 6 meses siguientes como límites. Alteraciones más sutiles en los impulsos visuales durante el periodo de desarrollo sensitivo pueden llegar a ser irreversibles. En el caso de estrabismo que inicia antes de los 6 años de edad, pueden producir pérdida visual (ambliopía) en el ojo estrábico. Por el contrario, el ocluir el ojo sano, fuerza en el niño el uso del ojo estrábico, siendo efectivo en prevenir y aun revertir la ambliopía si esta terapia se lleva a cabo antes de los 6-7 años de edad. En los adultos esto es diferente. El estrabismo o la pérdida del paralelismo ocular relacionado a una parálisis ocular no causa ambliopía sino diplopía. Por otro lado, la mejoría en la visión de un ojo ambliope de larga evolución después de la pérdida del ojo sano, puede ser considerada como una rehabilitación tardía. En este caso, la necesidad de ver lleva a los sujetos a la auto-rehabilitación. En estos casos la visión mejora en el ojo ambliope con rehabilitación especial, lo cual revela plasticidad en el cerebro del adulto.^(68, 69)
3. **Rehabilitación tardía:** Muchos pacientes con cerebros dañados reciben la mayor parte de su rehabilitación durante el periodo (que puede durar un año, dos o más) en el cual ellos podían haber demostrado alguna recuperación "espontánea", aún en ausencia de una rehabilitación específica (mediante ejercicios pasivos para prevenir contracturas por ejemplo). Por consiguiente, es difícil cuantificar con seguridad el efecto de un programa de rehabilitación desde que los efectos del programa están sucediendo simultáneamente con la recuperación espontánea. Así que algunos investigadores han diseñado programas de rehabilitación que puedan ser realizados después de que la recuperación espontánea deje de ser un factor. Después de 3 estudios completos de base sobre un periodo de un año, se inicia el programa de rehabilitación tardía específicamente designado. Las medidas objetivas incluyen PET⁽³¹⁾ (tomografía de emisión de positrones), SPECT⁽⁶⁶⁾ [tomografía por emisión de fotón único] y análisis de la actividad cerebral eléctrica, lo mismo que medidas funcionales. La meta es obtener correlación objetiva de la mejoría funcional y evidencia de un proceso de reorganización a través de la plasticidad cerebral desarrollando procedimientos de rehabilitación científicamente válidos^(31,67-70) (Cuadro II).
4. La rehabilitación de la parálisis facial ha sido un modelo exitoso de rehabilitación tardía. Personas que han perdido el control de su musculatura facial en un lado de la cara debido a la destrucción del nervio facial, usualmente causado por tumores (neurinoma del acústico) son excelentes modelos para la evolución de la plasticidad cerebral. Esto es especialmente verdadero en aquellos pacientes sometidos a anastomosis entre el VII y el XII, ya que en ellos hay una evidencia quirúrgica directa de la sección del nervio facial y de la conexión de su porción periférica a la central del XII par.^(58,68) En estos casos la reinervación de músculos faciales por nervios genéticamente progra-

Cuadro II. Tecnología para estudios in vivo de la estructura y función del cerebro
<ul style="list-style-type: none"> — Tomografía por emisión de positrones — Tomografía computada por emisión de fotón único — Imagen de resonancia magnética — Tomografía computada — Electroencefalografía — Magnetoencefalografía — Estimulación magnética transcranial — Señal por imagen intrínseca — Electrocorticografía

mados para el control de la lengua, usualmente este procedimiento permite una excelente ganancia en el tono muscular (y así mismo, una simetría relativa del nervio facial en reposo); Sin embargo, la disfunción se hace aparente con el movimiento de la cara, con frecuencia es el resultado de la inhibición del lado no afectado y disminución del afectado, por ejemplo durante la sonrisa una hemicara no se eleva y durante la comida, los movimientos ocurren en un solo lado de la cara. La selección de un grupo de personas, cuya disfunción había sido evidente por varios años permitió evaluar los programas de rehabilitación, específicamente designados para obtener reorganización de la función; esto puede ser por reprogramación de neuronas del hipogloso en el lado operado, lo cual necesariamente debe incluirlas hasta llegar a incrustarlos en los programas motores del nervio facial.⁽⁶⁸⁾

5. Torsión ocular voluntaria: La capacidad de sujetos normales investigados para desarrollar control voluntario sobre ciertos movimientos que no existen genéticamente, fue estudiada por medio del entrenamiento de la torsión ocular en un eje anteroposterior. Se entrenaron sujetos para producir movimientos lentos de torsión subiendo a más de 20 grados (no se intentaron movimientos mayores ya que la excesiva torsión del nervio óptico se consideró insegura).⁽⁷²⁾

El desarrollo de nuevos programas motores por medio del entrenamiento no sólo da soporte al concepto de plasticidad cerebral, sino que también aumenta las posibilidades de que en la rehabilitación de pacientes con ojos paréticos, que este entrenamiento sea un posible mecanismo de recuperación motora de pacientes. En los casos de parálisis oculomotora los cambios en la rehabilitación motora pueden estar relacionados con procesos en los que existe liberación de neurotransmisores, estímulos oculo-vestibulares que amplían su adaptación a los movimientos o bien por otros cambios de excitación – inhibición.⁽⁶¹⁻⁷⁰⁾

6. Substitución sensorial: Los adultos que nacen ciegos han utilizado sus sentidos intactos y sus mecanismos cerebrales para desarrollar conductas motoras, conceptuales y sociales. Sin embargo, los ciegos de nacimiento no han tenido la experiencia de recibir e interpretar información visual ni de desarrollar percepción visual. Tales personas son un modelo ideal en el cual es posible estudiar el desarrollo de percepción visoespacial y de algunas conductas, especialmente desde que el experimentador puede controlar todas las facetas del desarrollo dado que esto sólo puede ocurrir con el uso de un equipo de substitución sensorial (en cambio, un paciente hemiparético puede practicar en su casa o en su medio hospitalario, después de sus sesiones de tera-

pia, haciendo menor la posibilidad de evaluar todos los factores que intervienen en la rehabilitación motora en estos casos).⁽⁷⁰⁻⁷²⁾

Los sistemas de substitución viso-táctil transmiten información visual al cerebro a través de la piel. La información obtenida a través de una pequeña cámara de televisión (controlada por el sujeto ciego) es aplicada sobre un área de la piel, después de ser transformada a una forma de energía (transmitida por vibrotactores y electrotactores) que entonces pueden activar receptores sensitivos en la piel. Las personas ciegas no sólo desarrollan la capacidad de percibir información visual, sino que la usan para análisis (paralaje, brillantez, acercamientos, claves monopolares de profundidad y perspectiva y localización especial subjetiva). Este modelo ha servido para proveer una considerable cantidad de información sobre la plasticidad cerebral, mecanismos perceptuales, coordinación de factores sensitivos y motores en el desarrollo de “órganos perceptuales” y otros datos.^(72,74)

C. Mecanismos de restauración en humanos más recientes

1. Estudios intensivos de casos inusuales de recuperación después de un daño cerebral. Existen datos anatómopatológicos donde la extensión de un daño neurológico en casos donde hubo recuperación neurológica permiten observar hallazgos de reorganización del sistema nervioso. Esto también ha sido posible a través de resonancia magnética PET, SPECT^(31,66,71) y potenciales evocados, los cuales pueden proveer evidencia objetiva de cambios neurológicos relacionados a la plasticidad cerebral después de una rehabilitación planeada.
2. Recuperación funcional en epilepsia. En paciente con epilepsia refractaria y actividad imitativa cerebral, después de ser sometidos a cirugía, el paciente mejora no sólo por la ausencia de la actividad epiléptica, sino la actividad motora y cognitiva, producida por un ambiente adverso de contaminación del lado afectado al lado sano.⁽⁷¹⁻⁷²⁾

ESTUDIOS FUNCIONALES

Los estudios funcionales se hacen sobre la base de los siguientes parámetros:

1. Las características clínicas de los pacientes.
2. Estudios electrofisiológicos, especialmente la electroencefalografía y los potenciales evocados (auditivos de tálamo cerebral, somatosensoriales y visuales).
3. Tomografía por emisión de fotón único (SPECT),⁽⁶⁶⁾
4. Tomografía por emisión de positrones (PET).⁽³¹⁾
5. Estimulación magnética transcraneal (TEM).⁽³⁰⁾
6. Evaluación del funcionamiento de neurotransmisores y su unión a receptores sinápticos.
7. Resonancia magnética de cráneo (RM), resonancia magnética espectroscópica (RME).

Evidencia clínica de la plasticidad

Tanto el sistema visual como el motor son los ejemplos donde la plasticidad neuronal es más evidente. Sin embargo, prácticamente todas las funciones cerebrales pueden verse beneficiadas de la recuperación de la función neurológica después de un daño. Por ejemplo el lenguaje, la escritura, la capacidad cognoscitiva, conducta y las emociones.^(19,47,73,74)

En la práctica clínica existen múltiples ejemplos donde existe recuperación de la función, en algunas ocasiones de forma espontánea, pero la gran mayoría de ellas estimulada por agentes farmacológicos, adaptaciones neuroconductuales, respuestas fisiológicas, respuestas bioquímicas, respuestas estructurales, estimulación sensorial o por rehabilitación cognoscitiva o motora (Figuras 1 a, b, c).

Por tanto, siempre existe la posibilidad de que los fenómenos de plasticidad cerebral puedan darse en proporciones variables y con expresiones funcionales, anatómicas y fisiológicas de distinto grado y temporalidad en el sistema nervioso (Cuadro III).

En los traumatismos craneoencefálicos se provocan lesiones tanto directas como indirectas, tanto por destrucción traumática como destrucción bioquímica.

La administración de sustancias que bloquean neurotransmisores excitadores o por aplicación anticuerpos contra substancias inhibidoras del crecimiento neurítico que ocurren tras el traumatismo craneoencefálico, permite la recuperación de una porción de los axones afectados de la zona lesionada en el SNC.^(28,33,34,45,75,76)

Los modelos enumerados previamente han servido para proporcionar gran acúmulo de información valiosa sobre la plasticidad cerebral, incluyendo los mecanismos perceptuales en los ciegos, la coordinación de factores sensitivos y motores en enfermedades neurológicas traumáticas, desminelinizantes y degenerativas que permitirán en un futuro la aplicación clínica práctica y el beneficio para un gran número de pacientes neurológicos discapacitados.⁽⁷⁶⁾

De particular trascendencia es el hecho de observación clínica en el cual un porcentaje elevado de pacientes con parálisis cerebral infantil (PCI) el déficit funcional motor de los niños con PCI predominantemente espástica en etapas muy tempranas de la vida, disminuyen o desaparecen alrededor de los 7 años hasta el 50% de los casos.^(27,33,35)

Las alteraciones del lenguaje también tienen mejor recuperación cuando se producen en la niñez o en edades tempranas.

Cuadro III. Líneas de investigación actuales y futuras para el incremento de las bases científicas de la rehabilitación neurológica

- Regeneración del sistema nervioso
- Potencial biológico de la función del tejido cerebral
- Mecanismos adaptativos que siguen al la lesión del sistema nervioso
- Capacidad del sistema nervioso de restaurar su función
- Transferencia de la función Nerviosa
- Reorganización de la función nerviosa
- Ciencia neural computacional
- Psicología neuromuscular
- Neurofarmacología de la recuperación
- Reorganización cognitiva de las funciones nerviosas
- Mecanismos biológicos de la readaptación física

Existen 2 explicaciones; la primera se refiere a que las áreas vecinas al sitio de lesión, pueden asumir la función del lenguaje, la segunda es que en etapas tempranas una lesión del hemisferio cerebral izquierdo puede ser sustituida por el hemisferio opuesto.

Cualquier tipo de lesión anatómica, incluso muy severa, producida intrauterinamente o en época muy temprana de la vida extrauterina, puede ser minimizada en su expresión clínica por el efecto de la plasticidad verificado a través de las vías anatómicas de compensación.^(14,46,47)

En estos casos la evolución neurológica es generalmente mejor de lo que las condiciones anatómicas y lo que los mismos médicos sin esta información podrían pensar.



Figura 1a. Ilustración que ejemplifica la rehabilitación motora en un paciente con hemiplejia.

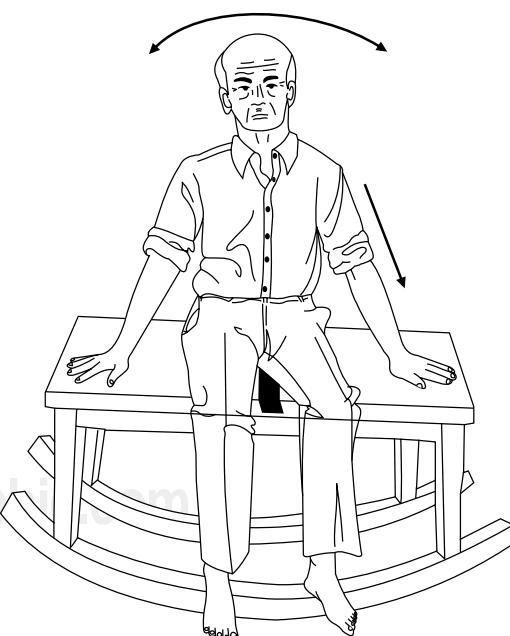


Figura 1b. Ilustración que ejemplifica la rehabilitación vestigular en un paciente con hemiplejia.

CONCLUSIONES

El concepto de plasticidad cerebral evidencia su enorme importancia en el campo de la rehabilitación neurológica.

Sin embargo, aún es necesario continuar con estudios multidisciplinarios para fortalecer el concepto y para desarrollar una adecuada esencia conceptual del término y favorecer el desarrollo de metodologías que permitan obtener un máximo de recuperación. Aunque la recuperación espontánea ocurre es necesario que se establezcan programas específicos de manera individual para lograr una mejor rehabilitación.



Figura 1c. Ilustración que ejemplifica los resultados después de la rehabilitación.

El desarrollo de las neurociencias da una base científica más precisa a los conceptos y modelos teóricos elaborados antes. La comprensión de los conceptos y modelos actuales no pueden ignorar la historia de la ciencia, y por tanto contribuye a conocer las contribuciones actuales de la restauración neurológica y de la plasticidad cerebral que sin duda objetiviza el saber actual.

Por otro lado, además de una terapia adecuada son importantes los factores psicosociales y del medio ambiente para lograr el desarrollo óptimo de los programas de rehabilitación funcional.

Finalmente no se debe olvidar el precepto clínico de la rehabilitación neurológica “recuperar lo que se pueda de la función después del daño cerebral”.

Este concepto es tan amplio como importante y es recomendable recordar que nunca se debe hablar de una lesión neurológica no recuperable, sino de una lesión neurológica no rehabilitada. Para lograr esto se requieren de esfuerzos compartidos para desarrollar bases teóricas y científicas que validen y maduren los procedimientos y conocimientos de la restauración neuronal.

REFERENCIAS

- Galaburda AM. Introduction to Special Issue: Developmental plasticity and recovery of function. Neuropsychologia 1990;28:515-6.

- O'Leary DD, Ruff NL, Dick RH. Development, critical period plasticity, and adults organizations of mammalian somatosensory systems. Current Biology 1994; 4:535-44.
- Cotman CW, Nieto - Sampedro M. Cell biology of synaptic plasticity. Science 1984;225: 1287 - 94.
- Lenn NJ. Brain plasticity and regeneration. AJNR 1992; 13: 505 - 15.
- Bach y Ruta P, Wicab-Bach y Rita E. Biological and psychological factors in recovery from brain damage in humans. Canadian Journal of Psychology 1990;44: 148-65.
- Ramachandran VS. Behavioral and magnetoencephalography correlates of plasticity in the adults human brain. Proceedings of the National Academy of Sciences 1993;90:10413-20.
- Kennard MA. Cortical reorganization of the motor function. Studies on series of monkeys of various ages from infancy to maturity. Archives of Neurology and psychiatry 1942;48:227-40.
- Aguayo AJ, David S. Richardson PM. Axonal elongation in peripheral and central nervous system transplants. Adv Cell Neurobiol 1982;3:215 - 34.
- Aguilar Rebolledo F, Mateos Gómez H. Transposición y trasplante de epiplón a cerebro y a médula espinal. Investigación experimental, conocimientos actuales y perspectivas de aplicación clínica. Gac Med Mex 1989; 125: 325 - 9.
- Bach y Rita P. Brain plasticity as a basis for recovery of function in humans. Neuropsychologia 1990;28:547-54.
- Aguayo AJ, Richardson PM, Penry M. Transplantation of neurons and sheath cells –a tool for the study of regeneration. En: Nicholls JG, editor. Repair and regeneration of the nervous system. Life Sciences Research Report 24, Berlin: Springer, Verlag: 1982.p. 91 - 106.
- Lipton SA, Katz SB. Neurotransmitter regulation of neuronal outgrowth, plasticity and survival. TINS 1989;12:265-70.
- Pfrieger FW, Barreas BA. Synaptic efficacy enhanced by glial cell in vitro. Science 1987; 277 : 1684 - 6.
- Bach y Rita P. Receptor plasticity and volume transmission in the brain: emerging concepts with relevance to neurologic rehabilitation. J Neuro Rehab 1990;4:121-8.
- Cotman CW, Nieto-Sampedro M. Progress in facilitating the recovery of function after central nervous system trauma. IN F. Nottebohm (ED.), Hope for a new Neurology. New York: New York Academy of Sciences 1985:83-104.
- Collins RC, Olney JW, Lothman EW. Metabolic and pathological consequences of focal seizures. In Ward AA, Penry JK, Purpura DP (eds.): Epilepsy. New York, Raven Press 1983, pp 87-107.
- Boyeson MG, Bach y Rita P. Determinants of brain plasticity. J Neuro Rehab 1989;3:35-57.
- Fingers S, Wolft C. The Kennard principle before Kennard. The early history of age and brain lesions. Arch Neurol 1988; 45: 1136 - 42.
- Hicks SP, D'Amato CJ. Motor sensory and visual behavior after hemispherectomy in newborn and mature rats. Exp Neurol 1970; 29:416 - 438.
- Sarnat HB. Do the corticospinal and corticobulbar tracts mediate functions in the human newborn? Can J Neurol Sci 1989; 16: 157 - 160.
- Leonard CT, Goldberger ME. Consequences of damage to the sensorimotor cortex in neonatal and adults

- cats. II. Maintenance of exuberant projections. *Dev Brain Res* 1987; 32: 15 - 30.
22. Anyder RD, Hata SK Brann BS, et al. Subcortical visual function in the newborn. *Pediatr Neurol* 1990; 6: 333.
23. Buchwald JS. Comparison of plasticity in sensory and cognitive processing system. *Clin Perinat* 1990;17: 57 - 66
24. Ono K, Shimada M, Yamano T. Reorganization of the corticoespinal tract following neonatal unilateral cortical ablation in rats. *Brain Dev* 1990; 12: 226 - 236.
25. Ommaya AK,Pons TP. Reorganization in primary and secondary somatosensory cortex (SII) after complete deafferentation of the hand in Rhesus monkey Soc for Neurosc Abstracts 1991;17:842
26. Pons TP, Garraghty PE. Ommaya AK, et al. Massive cortical reorganization after sensory deafferentiation in adult macaques. *Science* 1991; 252: 1857 - 1860.
27. McConell SK, Ghosh A, Shatz CJ. Sub plate neurons pioneer the first axon pathway from the cerebral cortex. *Science* 1989; 245: 978 - 984.
28. Lois C, Alvarez - Buylla A. Long - distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science* 1994;264:1145 - 1148.
29. Singer W. Development and plasticity of cortical processing architectures. *Science* 1995; 270: 758- 764.
30. Calford MB,Tweedale R. Interhemispheric transfer of plasticity in the cerebral cortex. *Science* 1990. 244: 805 - 7.
31. Nelson KB, Ellenberg JH. Children who 'outgrew' cerebral palsy *Pediatrics* 1982; 69: 529 - 536.
32. Topka H, Cohen LG, Cole RA, Hallet M. reorganization of corticoespinal pathways following spinal cord injury. *Neurology* 1991; 41: 1276 - 1288.
33. Weiller C, Chollet F, Friston KJ, et al. Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. *Ann Neurol* 1992; 31: 463 - 472.
34. Pascual - Leone A, Grafman J, Hallet M. Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science* 1994; 263: 1287 - 1289.
35. Chollet F, Di Piero V, Wise RJS, et al. The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission topography. *Ann Neurol* 1991; 29: 63 - 71.
36. Sarnat HB. Role of human fetal ependyma. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 163 - 178.
37. Lenn NJ. Brain plasticity and regeneration. *AJNR* 1992; 13: 505- 515.
38. Cotman CW, Nieto-Sampedro M. Progress in facilitating the recovery of function after central nervous system trauma. IN F. Nottebohm (ED.), *Hope for a new Neurology*. New York: New York Academy of Sciences 1985;83-104
39. Boyeson MG, Bach y Rita P. Determinants of brain plasticity *J Neuro Rehab* 1989;3:35-57.
40. Greengarde P, Voltorta F, Czernik AJ, Benfenati F. Synaptic vesicle phosphoproteins and regulation of synaptic function. *Science* 1993; 259: 780 - 785.
41. Kamiya H, Zucker RS. Residual Ca^{2+} and short - term synaptic plasticity. *Nature* 1994; 371: 603 - 606.
42. Zang SJ, Jackson MB. GABA - activated chloride channels in secretory nerve endings. *Science* 1993; 259: 431 - 434.
43. Huerta PT, Lisman JE. Heightened synaptic plasticity of hippocampal CA1 neurons during a cholinergically induced rhythmic state. *Nature* 1993; 364: 723- 725.
44. Sdhof TC, Czernik AJ, Kao HT, et al. Synapsins: mosaics of shared and individual domains in a family of synapsins vesicle phosphoproteins. *Science* 1989;245:1474-80.
45. Kolodkin AL, Matthes DJ, Goodman CS. The semaphorin genes encode a family of transmembrane and secreted growth cone guidance molecules. *Cell* 1993;75:1389-99
46. Bach y Rita P. Receptor plasticity and volume transmission in the brain: emerging concepts with relevance to neurologic rehabilitation. *J Neurol Rehabil* 1990; 4: 121 - 8
47. Cragg BG. The development of synapses in kitten visual cortex during visual deprivation. *Exp Neurol* 1975; 46: 445-451.
48. Coleman PD, Riesen AH: Environmental effects on cortical dendritic fields. I. Rearing in the dark. *Am J Anat* 1968; 102: 363-374.
49. Zohari E, Celebrini S, Britten KH, Newsome WT. Neuronal plasticity that underlies improvement in perceptual performance. *Arch Neurol* 1981;38:191-4.
50. Bach y Rita P. Receptor plasticity and volume transmission in the brain: emerging concepts with relevance to neurologic rehabilitation. *J Neuro Rehab* 1990;4:121-8.
51. Merzenich MM, Jenkins WM, Johnston P, et al. Temporal processing deficits of language - learning impaired children ameliorated by training *Science* 1996; 271: 77 - 81.
52. Dobrea GM, Unnerstall JR, Rao MS. The expression of CNTF message and immunoreactivity in the central and peripheral nervous system of the rat. *Brain Res of Dev Brain Res* 1992;66:209-19.
53. Thoenen H. The changing scene of neurotrophic factor. *Trends Neurosci* 1991;14:165-70.
54. Pettit MJ, Schwarz HD. Receptive field reorganization in dorsal column nuclei during temporary denervation. *Science* 1993;262:2054-6.
55. Castro AJ. Projections of the superior cerebellar peduncle in rats and the development of new connections in response to neonatal hemicerebellectomy. *J Comp Neurol* 1978; 178: 611 - 628.
56. Molinari M, Bentivoglio M, Granato A, et al. Increased collateralization of the cerebellothalamic pathway following neonatal hemicerebellectomy. *Brain Res* 1986; 327: 1 - 10.
57. Caroni P, Sabio T, Schwab ME. Central Nervous System regeneration: Oligodendrocytes and myelin as non-permissive substrates for neurite growth. *Prog Brain Res* 1988;78:363-70
58. Feeney DM, Baron JC. Diaschisis. *Stroke* 1986; 17:817 - 30
59. Lipton SA, Katz SB. Neurotransmitter regulation of neuronal outgrowth, plasticity and survival. *TINS* 1989;12:265-70.
60. Marren S. Long term potentiation in the amygdale: a mechanism for emotional learning and memory. *Trends Neurosci*, 22(12):561-567, 1999.
61. Martinez JL, Derrick BE. Long-term potentiation and learning. *Annu Rev Psychol*, 1996;47:173-203.
62. Weisel TN, Hubel DH. Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye close on cortical unit responses in Kittens. *J Neurophysiol* 1965; 28:1029 - 92.
63. Chow KL, Steward DL. Reversal of structural and functional effects of long-term visual deprivation. *Exp Neurol* 1972; 34: 409 - 33
64. Aguilar RF. Mecanismos de restauración neurológica después del daño cerebral. En: Aguilar - Rebollo F. Editor. *Avances en la restauración del sistema nervioso*. México: Vicova Editors; 1994.p. 31 - 44.

65. Coleman PD, Riesen AH: Environmental effects on cortical dendritic fields. I. Rearing in the dark. Am J Anat 1968; 102: 363-374.
66. Cragg BG. The development of synapses in kitten visual cortex during visual deprivation. Exp Neurol 1975; 46: 445-451.
67. Lewis TL, Maurer D, Brent HP. Effect on perceptual development of visual deprivation during infancy. Br J Ophthalmol 1986;70:214-20.
68. Assaf AA. The sensitive period transfer of fixation after occlusion for strabismus amblyopia. Br J Ophthalmol. 1982;70:66-4
69. Bach y Rita P. Bach y Rita EW. Factores biológicos y psicológicos en la recuperación del daño cerebral en los humanos. En: Aguilar - Rebolledo F, compilador. Avances en la restauración del sistema nervios. México: Vicova Editores; 1994.p. 489 - 509.
70. Van Heertum RL, Miller SH, Mosesson RE. Spect brain imaging in neurologic disease. Radiology Clinics of North America, 1993;31:881-997.
71. Bach y Rita P. Potencial biológico de los tejidos cerebrales en restaurar su función. En: Aguilar RF, editor Avances en la restauración del sistema nervioso. México: Vicova Editores; 1994.p. 45-63.
72. Romero - Apis D. Pérdida del ojo fijador en ambliopía adulta. Anal Soc Mex Oftal 1982;56:445-52.
73. Penfield W. Perot P. "The brain's record of auditory and visual experience. A final summary and discussion" Brain 1983; 86: 595 - 696.
74. Wall PD. Mechanisms of plasticity of connection following damage in adult mammalian nervous systems. In: P. Bach - y - Rita(ed), Recovery of Function: Theoretical Considerations for Brain Injury Rehabilitation. Bern: Hans Huber: 1980 pp 91-105.
75. Collins RC, Olney JW, Lothman EW. Metabolic and pathological consequences of focal seizures. In: Ward AA, Penry JK, Purpura DP (eds.): Epilepsy. New York, Raven Press 1983, pp 87-107.
76. Smith A, Sugar O: Development of above normal language and intelligence 21 years after left hemispherectomy. Neurology 1975;25:813-18.

