

Bases Neurobiológicas de la Rehabilitación

Neurobiological Basis of Rehabilitation

Ignacio Demey*, Ricardo Francisco Allegri†, Mauricio Barrera-Valencia‡

¹ Instituto de Neurociencias de Buenos Aires (INEBA), ² Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia (FLENI) Buenos Aires, Argentina, ³ Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

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

Resumen

Los tratamientos de rehabilitación neurológica se fundamentan en una propiedad intrínseca del Sistema Nervioso Central: la de adaptarse a los cambios en su entorno. La Plasticidad Cerebral involucra modificaciones estructurales y funcionales en las neuronas y en las redes neuronales y para su comprensión es necesario contemplar lo que sucede en diferentes niveles, considerando asimismo los factores genéticos y no genéticos que pueden influir en estos procesos. En la actualidad existen técnicas electrofisiológicas y por imágenes que permiten el estudio de la Plasticidad Cerebral en los seres humanos sanos y con lesiones cerebrales. Una mayor comprensión de los fenómenos que ocurren en el Sistema Nervioso luego de una lesión puede posibilitar la aplicación de intervenciones terapéuticas adaptadas a las necesidades de cada individuo.

Palabras claves: Neurorehabilitación, Plasticidad Cerebral, Plasticidad Neuronal, Redes Neuronales.

*Médico Neurólogo, Universidad de Buenos Aires. Jefe de la Unidad de Neurociencias Cognitivas, Instituto de Neurociencias de Buenos Aires (INEBA), Docente Doctorado en Psicología con Orientación en Neurociencias, Universidad Maimónides y Postgrado de Psiquiatría con Orientación en Neurociencias. INEBA, Buenos Aires, Argentina.

†Médico Neurólogo y Psiquiatra, Doctor en Ciencias Médicas, Universidad de Buenos Aires, Jefe del Departamento Neurología Cognitiva, Neuropsicología y Neuropsiquiatría del Instituto de Investigaciones Neurológicas (FLENI), Buenos Aires. Profesor Adjunto de Neurología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Investigador Principal del CONICET (Consejo de Investigaciones Científicas y Tecnológicas), Argentina. rallegri@fleni.org.ar

‡ Psicólogo. Magíster en Neuropsicología, Universidad De San Buenaventura, sede Medellín. Doctor en Psicología con Orientación en Neurociencia Cognitiva Aplicada. Docente e investigador, Coordinador Línea de Neurodesarrollo y Neuropsicología Grupo de Investigación en Psicología Cognitiva, Universidad de Antioquia.

Abstract

Neurological rehabilitation treatments are based on an intrinsic property of the Central Nervous System: to adapt to changes in their environment. Cerebral Plasticity involves structural and functional changes in neurons and neural networks and to their understanding is necessary to consider what happens at different levels, considering also genetic and non-genetic factors that may influence these processes. There are currently electrophysiological and images that allow the study of Brain Plasticity in healthy humans and with brain injuries. Greater understanding the phenomena that occur in the nervous system after an injury may enable therapeutic application tailored to the needs of each individual.

Keywords: Neurorehabilitation, Brain Plasticity, Neuronal Plasticity, Neural Plasticity, Neural Networks.

Introducción

Los tratamientos de rehabilitación en pacientes neurológicos se fundamentan en una propiedad intrínseca del cerebro: la capacidad de adaptarse a diferentes situaciones que le propone el entorno. Estos ajustes pueden darse en escenarios habituales, en los que todos los procesos que forman parte del Sistema Nervioso se encuentran en una situación estable, de relativa salud o, por el contrario, pueden ser necesarios en personas que sufrieron algún tipo de daño cerebral de distintas etiologías.

La Plasticidad Cerebral puede ser definida como la capacidad del cerebro de evolucionar (Castellanos et al., 2010; Sanes, & Jessell, 2013), e implica cambios a nivel estructural y funcional que entran en juego ante diferentes situaciones fisiológicas, como por ejemplo en el aprendizaje, y patológicas, como luego de un accidente cerebrovascular. Esta característica fundamental del Sistema Nervioso Central (SNC) de modificar la organización funcional de sus circuitos neuronales en respuesta a la experiencia se mantiene durante todo el ciclo vital del individuo, y juega un rol fundamental en el desarrollo y

la adquisición de nuevas habilidades, así como en el proceso de compensación ante una lesión (Kandel, 2000; Pearson-Fuhrhop, Kleim & Cramer, 2009).

Dentro del amplio espectro de etiologías que pueden generar enfermedades cerebrales, es en las de causa vascular y traumática donde se cuenta con mayores antecedentes de investigación, mayor respaldo científico y más evidencia acerca de los mecanismos vinculados a la recuperación funcional cerebral (Cicerone et al., 2005). Según la localización y la extensión de las lesiones presentes, las secuelas a nivel de las funciones cognitivas en estos pacientes pueden tener gran relevancia, siendo en muchos casos las que determinan su capacidad de reinsertarse a nivel familiar, social y laboral. Dentro de las estrategias de tratamiento disponibles para estos trastornos, la Rehabilitación Neuropsicológica representa una herramienta de intervención terapéutica orientada a la recuperación funcional, cuyo mecanismo neurofisiológico subyacente es la Plasticidad Cerebral (Cicerone et al., 2005). Para la correcta utilización de estos tratamientos es necesaria una evaluación y comprensión integral de las habilidades y de los trastornos cognitivos del paciente,

así como de sus características conductuales y de sus condiciones funcionales.

Plasticidad Neuronal y Plasticidad Cerebral

Para una mejor comprensión del espectro de fenómenos que implica la Plasticidad Cerebral, es necesario contemplar de manera integral las modificaciones que suceden en sus distintos niveles.

Considerando lo que ocurre en las células, los mecanismos responsables de estos cambios adaptativos neuronales y sinápticos son muy variados, involucrando modificaciones en el tráfico de canales iónicos desde y hacia la membrana o de su funcionalidad, redistribución o recambio de los receptores a distintos neurotransmisores y modificaciones en el número y la estructura de las espinas dendríticas (Sielbaum & Kandel, 2013; Cull-Candy & Leszkiewicz, 2004; Ethell & Pasquale, 2005; Kessels & Malinow, 2009; Burgoyne & Haynes, 2010), cambios que finalmente se reflejarán en la cantidad y capacidad de transmisión de las sinapsis que reciben y envían información a cada neurona en particular. Asimismo, la composición del medio extracelular tiene gran importancia en los mecanismos de neuroplasticidad luego de una lesión, destacándose por su función reguladora del crecimiento axonal y dendrítico los proteoglicanos con condroitín sulfato (Giza, Kolb, Harris, Asarnow & Prins, 2009). Todos los fenómenos mencionados se ven sustentados a nivel molecular en un aumento en la transcripción del Ácido Ribonucleico (ARN) y en la subsecuente producción de proteínas específicas (Kuhl, Kennedy, Barzilai & Kandel, 1992). Dentro

de los receptores involucrados en estos procesos se destacan los receptores AMPA y NMDA para el glutamato. Los receptores AMPA para este neurotransmisor, mediante distintas propiedades intrínsecas como la regulación selectiva y dinámica de su permeabilidad al Calcio, cumplen un rol de importancia durante el desarrollo neuronal así como en procesos que requieren la remodelación estructural y la plasticidad sináptica (Liu & Zukin, 2007). Con respecto a los receptores NMDA se ha evidenciado que tanto su conformación como su expresión a nivel sináptico varían a lo largo del desarrollo (Giza et al., 2009), y que estos procesos a su vez están regulados dinámicamente por la intensidad de la actividad funcional de cada sinapsis, siendo de fundamental importancia en procesos como la Potenciación de Largo Plazo (PLP) (Gambrill, Storey & Barria, 2010). La PLP representa un ejemplo paradigmático de modificaciones plásticas a nivel sináptico en situaciones fisiológicas, en la cual un estímulo presináptico de alta frecuencia favorece la fuerza y la eficacia de la transmisión en esa conexión entre dos neuronas mediante la utilización de algunos de los mecanismos moleculares intracelulares ya referidos (Kandel, 2000; Córdoba-Montoya, Albert & López-Martín, 2010). La PLP representa el mecanismo en el que se sustentan procesos de gran trascendencia como el aprendizaje y la memoria.

Por último, debe mencionarse que existe una gran cantidad de factores de crecimiento, neurotransmisores, neuromoduladores y receptores que participan en un proceso tan complejo como el de la Plasticidad Neuronal. Como se considerará más adelante, alteraciones

en la funcionalidad o mutaciones en los genes que codifican para alguno de estos factores podrían tener consecuencias en la recuperación ante una lesión.

Ascendiendo en el nivel de organización del Sistema Nervioso, se puede considerar al cerebro como una compleja red de neuronas y centros neuronales con abundantes interacciones e interconexiones, de gran variabilidad a nivel anatómico y funcional. Puede de esta manera observarse que si una lesión cerebral focal induce cambios en regiones cerebrales adyacentes, también genera modificaciones en las regiones a distancia que estén interconectadas con ella funcionalmente. Es por este funcionamiento en redes que ante una lesión, uno de los mecanismos en los que podría basarse el remodelamiento en la conectividad regional y la recuperación funcional del individuo, implica el rearmado de las conexiones entre diferentes regiones cerebrales, que puede favorecerse mediante el reentrenamiento y la compensación de las funciones comprometidas (Wilson, 2008).

En relación a estas modificaciones, el concepto de conectividad funcional hace referencia a los hallazgos de activaciones simultáneas en distintas regiones cerebrales registradas en estudios neurofisiológicos en personas sanas, pudiéndose encontrar modificaciones en los patrones de interconexión en personas lesionadas (Varela, Lachaux, Rodriguez & Martinerie, 2001). Todos estos cambios pueden reflejarse por ejemplo en la reorganización a nivel de los mapas representacionales motores o sensitivos corticales tanto de las regiones afectadas

como de las que no se han visto lesionadas luego de una lesión vascular cerebral.

De este modo, en las etapas tempranas posteriores a un evento cerebrovascular, se ha observado que el inicio de la reorganización de las redes comienza en las áreas que se encuentran alrededor de la lesión. Posteriormente, estas modificaciones se extienden también a otras áreas secundarias, tanto en el mismo hemisferio como en regiones análogas del hemisferio contralateral, el cual, dependiendo de la función y de la extensión de la zona que ha sido dañada, puede en determinados casos compensar progresivamente los déficits, incorporando las funciones del área afectada (Pearson-Fuhrhop et al., 2009), bien sea a través de mecanismos como el factor neurotrófico cerebral (BDNF, por sus siglas del inglés *Brain Derived Neurotrophic Factor*), el cual resulta esencial en muchas facetas de los procesos de neuroplasticidad (Madinier et al., 2013) o mediante procesos de reorganización de las redes neuronales.

Factores intervinientes en la Plasticidad Cerebral

Existen diferentes factores genéticos y no genéticos que pueden influir sobre los procesos mencionados. En relación a los primeros debe indicarse que el genoma humano tiene un número de polimorfismos o variantes para diferentes genes que pueden tener participación en estos mecanismos, ya sea de manera directa o mediante la modulación de otros procesos involucrados. Existen diferentes líneas de investigación que se focalizan en esta variación genética procurando encontrar marcadores que permitan facilitar el pronóstico de recuperación de un individuo

ante una injuria o lesión en el SNC. Asimismo, la determinación de este tipo de marcadores permitiría establecer el rol de una determinada proteína y sus cambios en los diferentes genotipos, realizar ensayos terapéuticos con fármacos que actúen sobre su actividad y predecir la respuesta a las distintas intervenciones terapéuticas. Dentro de los genes candidatos más estudiados se mencionan los de factores de crecimiento como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) o la Neurotrofina 3 (NT3), los de receptores de factores de crecimiento como los neurotróficos de tirosina kinasa (NTRKs, *Neurotrophic Tyrosine Kinase Receptors*), los de enzimas metabolizadoras de neurotransmisores como la catecol-o-metiltransferasa (COMT) y los de proteínas vinculadas al transporte lipídico como la Apolipoproteína E (Pearson-Fuhrhop et al., 2009).

Dentro de los factores no genéticos se mencionan la edad, la educación, las características conductuales, la carga lesional presente en el SNC y los tratamientos farmacológicos que recibe el individuo (Kleim & Jones, 2008). Tanto en individuos sanos o con alguna patología, las modificaciones sinápticas mencionadas pueden verse influenciadas por la experiencia, el ambiente y el entrenamiento, hechos de relevancia al momento de considerar un tratamiento de rehabilitación (Bailey & Kandel, 1993). En relación a los resultados de diferentes modelos experimentales en animales se ha demostrado que el entorno en el cual se desarrolla el individuo tiene influencia en la estructura y en la función cerebral. Las ratas que crecen en un ambiente complejo y enriquecido presentan un mayor grosor cortical, mayor complejidad y densidad de

las ramificaciones dendríticas, mayor cantidad de sinapsis y mejor desempeño cognitivo (Diamond, Krech & Rosenzweig, 1964; Volkmar & Greenough, 1972; Tees, Buhrmann & Hanley, 1990). Se cuenta con evidencia en humanos de que el nivel de educación alcanzado también puede correlacionarse con modificaciones en algunos de estos parámetros (Jacobs, Schall & Scheibel, 1993). De hecho aspectos como la educación, la complejidad del trabajo que se realiza, y el nivel de inteligencia premórbido, actúan como factores protectores del cerebro ante una lesión y son elementos que se enmarcan en la llamada Reserva Cognitiva (Stern, 2012). Si bien aún no se comprenden bien los mecanismos que dan lugar a esta reserva cognitiva, actualmente se reconoce el papel de la actividad noradrenérgica, en particular la que se lleva a cabo en las áreas fronto-parietales del hemisferio derecho, como las responsables de una mayor protección, luego de una injuria cerebral (Robertson, 2014).

Estudios complementarios para el abordaje de la Plasticidad Cerebral en humanos

Si bien, gran parte de los conocimientos en relación a estos procesos proviene de estudios en animales, en la actualidad existen técnicas Electrofisiológicas y de Neuroimágenes que permiten estudiar la función del cerebro humano en vivo, pudiendo sus resultados tener relevancia en el desarrollo de intervenciones de rehabilitación. En relación a la aplicación de técnicas Electrofisiológicas, la Plasticidad Cerebral en seres humanos puede ser estudiada mediante la observación del funcionamiento de las redes neuronales, sus conexiones y sus modificaciones utilizando técnicas no

invasivas como la Estimulación Magnética Transcraneal, la Estimulación Transcraneal Directa, la Electroencefalografía o la Magnetoencefalografía. Este tipo de estudios permiten el registro y/o la estimulación de la actividad de las regiones cerebrales más superficiales, estando limitados en su sensibilidad para capturar señales que se originan en regiones más profundas como los ganglios basales o el cíngulo. Mediante técnicas de Estimulación Magnética Transcraneal, un método no invasivo que genera pulsos magnéticos de corta duración para estimular áreas corticales a través del cráneo, se pueden evaluar los cambios en los mapas motores corticales de pacientes lesionados antes y después de una intervención, procurando detectar modificaciones a corto plazo que reflejen la Plasticidad Neuronal (Kleim, Kleim & Cramer, 2007). En un estudio con técnicas de Magnetoencefalografía realizado en pacientes con traumatismo de cráneo luego de que los individuos realizaron un tratamiento de Rehabilitación Cognitiva, se encontró una correlación entre la reorganización de redes estudiadas y la recuperación de funciones cognitivas (Castellanos et al., 2010), mostrando que cambios en la conectividad funcional observados a nivel neurofisiológico pueden evidenciarse a nivel del comportamiento.

En los últimos años las técnicas que han aportado mayor información con respecto a la fenomenología subyacente a estos procesos han sido las nuevas submodalidades de estudios por imágenes cerebrales como la Resonancia Magnética Funcional (RMf) y las imágenes por Tensor de Difusión (TD). En un trabajo que utilizó RMf para el estudio de un paciente con una lesión cerebral congénita en el área motora, se detectó que el área adyacente a la lesión

congénita era la responsable de la preservación de la motilidad manual, reflejando la reorganización del mapa motor cortical (Son, Kwon & Jang, 2010). En relación a estos hallazgos resulta de interés mencionar otro trabajo que utilizó esta técnica en un paciente que había sufrido una lesión isquémica en el área motora primaria derecha, en el que se evidenciaron cambios plásticos corticales análogos que permitieron la recuperación motora del paciente (Jang, Ahn, Lee, Cho & Son, 2010). Es de anotar que estos cambios no se circunscriben únicamente a modificaciones en áreas motoras. La plasticidad transmodal de los sistemas sensoriales está bien documentada en la literatura y señala esta habilidad del cerebro como una estrategia adaptativa que se evidencia principalmente en la mayoría de los cerebros de mamíferos (Reniera, De Voldera & Rauschecker, 2013).

Estas observaciones estarían mostrando que ante lesiones de distinta etiología, los mecanismos que utiliza el cerebro para la búsqueda de la compensación de la función comprometida pueden ser similares. En relación a las modificaciones que ocurren en las redes cerebrales en respuesta a una lesión, puede mencionarse que utilizando RMf en pacientes, que luego de un episodio vascular recuperan la función motora, se ha evidenciado que la activación de las áreas motoras durante el movimiento de las zonas afectadas pasa a ser bilateral cuando en individuos sanos es unilateral (Luft et al., 2004). Asimismo, esta técnica se está comenzando a utilizar para detectar los cambios funcionales cerebrales que provoca la aplicación de diferentes tipos de técnicas de rehabilitación en grupos de pacientes lesionados por distintas etiologías, con fines de detectar cuales son las más

beneficiosas en cada caso (Boyd, Vidoni & Daly, 2007).

Las técnicas de TD se basan en la detección de los movimientos del agua dentro de las células y a través de sus membranas, y han surgido como una posibilidad para el estudio de los cambios que ocurren a nivel de los diferentes tractos nerviosos cerebrales en respuesta a la lesión. En pacientes con traumatismo de cráneo, la TD posibilita la detección del daño axonal difuso, lesión que puede vincularse al pronóstico funcional del paciente (Huisman et al., 2004). Esta técnica también ha sido utilizada para detectar cambios en la organización cerebral a través del tiempo luego de una lesión y para correlacionar la integridad de alguna de las vías nerviosas con determinadas características conductuales del paciente (Boyd et al., 2007).

En un estudio prospectivo que utilizó TD en pacientes con traumatismo de cráneo severo incluidos en un tratamiento de rehabilitación, se evidenciaron modificaciones en relación al tiempo desde la lesión a nivel de diferentes tractos nerviosos como la cápsula interna, el centro semioval y el cuerpo caloso, cambios que se vieron reflejados en la evolución clínica y el pronóstico funcional de los pacientes (Sidaros et al., 2008). Debe mencionarse que las técnicas basadas en Resonancia tienen diferentes limitaciones que pueden sesgar los resultados; entre ellas, se mencionan la falta de reproducibilidad, la vulnerabilidad a alteraciones hemodinámicas, los artefactos por movimientos cefálicos o la limitación en los paradigmas de movimientos o conductuales disponibles (Boyd et al., 2007).

Con el fin de solucionar estas limitaciones y ofrecer mayor precisión en la observación de los cambios estructurales y funcionales en el cerebro, se están explorando nuevas alternativas de visualización, dentro de un campo emergente denominado optofisiología, el cual emplea proteínas fluorescentes como el complejo calmodulin-M13, que permiten la observación de cambios estructurales mediante el uso de microscopios ópticos (Holtmaat, Randall & Cane, 2013).

Conclusiones

Tanto durante el desarrollo cerebral fisiológico como en los procesos subsiguientes a una lesión se ponen en juego diferentes mecanismos plásticos que incluyen cambios en las corrientes iónicas, liberación de neurotransmisores, modificaciones citoarquitectónicas, remodelación sináptica y adaptaciones en la conectividad de las redes neuronales. Los tratamientos de entrenamiento, estimulación y rehabilitación cognitiva en pacientes con daño cerebral adquirido se fundamentan en esta característica fundamental del SNC de adaptación dinámica al entorno. Con base en una comprensión progresiva e integral de estos mecanismos, y con la ayuda de nuevas técnicas diagnósticas que aproximen a un conocimiento más global de estos cambios en los cerebros de los seres humanos, es posible imaginar en un futuro próximo tratamientos de rehabilitación adaptados a las fortalezas y debilidades de cada paciente en particular. La integración de esta información puede verse reflejada en una mayor recuperación funcional luego del daño y en una mejor calidad de vida del individuo afectado.

Ahora bien, de acuerdo a Kolb y Gibb (2013), existen una serie de principios que subyacen a los cambios físico-químicos que ocurren en los procesos de rehabilitación y que merecen ser tenidos en cuenta al momento de formular un plan de rehabilitación.

El primero hace referencia al hecho de que la forma básica de plasticidad está relacionada con cambios en la organización de las redes neuronales y que dichos cambios se producen por modificaciones en las sinapsis (Caroni, Donato & Muller, 2012). Es de anotar que si bien las modificaciones en las sinapsis se producen por factores genéticos y moleculares, el factor que más incide en su modificación está relacionado con la conducta.

Otro principio que rige los procesos de plasticidad, tiene que ver con los procesos de experiencia-expectancia (el cual se lleva a cabo principalmente durante el desarrollo ontogenético), experiencia-independencia (que se basa en los procesos de poda neuronal) y experiencia-dependencia que consiste en cambios ambientales que dan como resultado modificaciones en la organización neuronal.

Agradecimientos

A la Dra. Liliana Calderón Delgado por sus aportes al artículo.

Referencias

- Bailey, C.H. & Kandel, E.R. (1993). Structural changes accompanying memory storage. *Annual Review Physiology*, 55, 397-426.
- Boyd L.A., Vidoni E.D. & Daly J.J. (2007). Answering the call: the influence of neuroimaging and electrophysiological evidence on rehabilitation. *Physical Therapy*, 87(6), 684-703.
- Burgoyne R.D. & Haynes L.P. (2010). Neuronal calcium sensor proteins: emerging roles in membrane traffic and synaptic plasticity. F1000. *Biology Report*. 27, 2- 5.
- Caroni, P., Donato, F., & Muller, D. (2012). Structural plasticity upon learning: regulation and functions. *Nature Reviews Neuroscience*, 13, 478-490.
- Castellanos N.P., Nuria P., Ordoñez V.E., Demuyneck O., Bajo R., Campo P., Bilbao A. ... Maestu F. (2010). Reorganization of functional connectivity as a correlate of cognitive recovery in acquired brain injury. *Brain*, 133, 2365-2381.
- Cicerone K.D., Dahlberg C., Malec J.F., Langenbahn D.M., Felicetti T., Kneipp S., Ellmo W. ... Catanese J. (2005). Evidence-Based Cognitive Rehabilitation: Updated Review of the Literature From 1998 Through 2002. *Archives Physical Medical Rehabilitation*, 86, 1681-92.

- Córdoba-Montoya D.A., Albert J. & López-Martín S. (2010). All together now: long term potentiation in the human cortex. *Review Neurology*, 51(6), 367-74.
- Cull-Candy S.G. & Leszkiewicz D.N. (2004). Role of distinct NMDA receptor subtypes at central synapses. *Science's STKE: Signal Transduction Knowledge Environment*, 255, re16.
- Diamond M.C., Krech D. & Rosenzweig M.R. (1964). The effects of an enriched environment on the histology of the rat cerebral cortex. *Journal Comp Neurol Aug*, 123,111–20.
- Ethell I.M. & Pasquale E.B. (2005). Molecular mechanisms of dendritic spine development and remodeling. *Progress Neurobiology*, 75(3),161–205.
- Gambrill A.C., Storey G.P. & Barria A. (2010). Dynamic regulation of NMDA-Receptor transmission. *Journal Neurophysiology*, 27, [Epub ahead of print]
- Giza C.C., Kolb B., Harris N.G., Asarnow R.F. & Prins M.L. (2009). Hitting a moving target: Basic mechanisms of recovery from acquired developmental brain injury. *Development Neurorehabilitation*, 12(5), 255-68.
- Holtmaat, A., Randall, J. & Cane, M. (2013). Optical imaging of structural and functional synaptic plasticity in vivo. *European Journal of Pharmacology*, 719, 128–136.
- Huisman T.A., Schwamm L.H., Schaefer P.W., Koroshetz W.J., Shetty-Alva N., Ozsunar Y., Wu O. & Sorensen A.G. (2004). Diffusion tensor imaging as potential biomarker of white matter injury in diffuse axonal injury. *AJNR*, 25, 370–376.
- Jacobs B., Schall M. & Scheibel A.B. (1993). A quantitative dendritic analysis of Wernicke's area in humans. II. Gender, hemispheric, and environmental factors. *J Comp Neurol*, 327(1), 97–111.
- Jang S.H., Ahn S.H., Lee J., Cho Y.W. & Son S.M. (2010). Cortical reorganization of sensori-motor function in a patient with cortical infarct. *NeuroRehabilitation*, 26(2),163-166.
- Kandel E.R. (2000). Cellular Mechanisms of Learning and the Biological Basis of Individuality. en *Principles of Neural Science*. Kandel E.R., Schwartz J.H. & Jessell T.M. (Eds) New York: McGraw-Hill.
- Kessels H.W. & Malinow R. (2009). Synaptic AMPA receptor plasticity and behavior. *Neuron*, 61(3), 340–350.
- Kleim J., Kleim E. & Cramer S. (2007). Systematic assessment of training-induced changes in corticospinal output to hand using frameless stereotaxic transcranial magnetic stimulation. *Nature Protocols*, 2,1675–1684.
- Kleim J. A. & Jones T.A. (2008). Principles of experience dependent neural plasticity: implications for rehabilitation after brain damage. *Journal Speech Language Hear Research*, 51(1), 225–239.

- Kolb, B., & Gibb, R. (2013). Searching for the principles of brain plasticity and behavior, *Cortex*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2013.11.012>
- Kuhl D., Kennedy T.E., Barzilai A. & Kandel E.R. (1992). Longterm sensitization training in Aplysia leads to an increase in the expression of BiP, the major protein chaperon of the ER. *Journal Cell Biology*, 119(5), 1069–1076.
- Liu S.J. & Zukin R.S. (2007). Ca²⁺-permeable AMPA receptors in synaptic plasticity and neuronal death. *Trends Neuroscience*, 30(3),126-34.
- Luft A.R., McCombe-Waller S., Whittall J., Forrester L.W., Macko R., Sorkin J.D., Schulz J.B., ... Hanley D.F. (2004). Repetitive bilateral arm training and motor cortex activation in chronic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA*, 292(15),1853-61.
- Madinier, A., Bertrand, N., Rodier, M., Quirié, A., Mossiat, C., Prigent-Tessier, A. Marie, C. & Garnier, P. (2013). Ipsilateral versus Contralateral Spontaneous Post-Stroke Neuroplastic Changes: Involvement of BDNF? *Neuroscience*, 231, 169- 181.
- Pearson-Fuhrhop K.M., Kleim J.A. & Cramer S.C. (2009). Brain plasticity and genetic factors. *Topic Stroke Rehabilitation*, 16(4), 282-99.
- Reniera, L., De Voldera, A.G. & Rauschecker, J.P. (2013). Cortical plasticity and preserved function in early blindness. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.025>
- Sidaros A., Engberg A.W., Sidaros K., Liptrot M.G., Herning M., Petersen P., Paulson O.B., ... Rostrup E. (2008). Diffusion tensor imaging during recovery from severe traumatic brain injury and relation to clinical outcome: a longitudinal study. *Brain*, 131(2), 559-72.
- Sanes, J.R. & Jessell, T.M. (2013). Experience and the refinement of Synaptic Connections. En E. Kandel, J.H. Schwartz, T.M.Jessell, S.A. Siegelbaum, A.J. Hudspeth. *Principles of Neural Science*. McGraw Hill: New York.
- Sielbaum, S. & Kandel, E.R. (2013). Overview of Snaptic Transmission. En E. Kandel, J.H. Schwartz, T.M.Jessell, S.A. Siegelbaum, A.J. Hudspeth. *Principles of Neural Science*. McGraw Hill: New York.
- Robertson, I. H. (2014). A right hemisphere role in cognitive reserve. *Neurobiology of Aging*, 35 1375-1385.
- Son S.M., Kwon Y.H. & Jang S.H. (2010). Motor function reorganization lateral to congenital brain lesion: a functional MRI study. *NeuroRehabilitation*, 26(2), 173-6.
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 11, 1006-1012.
- Tees R.C., Buhrmann K. & Hanley J. (1990). The effect of early experience on water maze spatial learning and memory in rats. *Development Psychobiology* , 23(5),427–39.

Varela F., Lachaux J.P., Rodriguez E. & Martinerie J. (2001). The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nature Review Neuroscience*, 2, 229–39.

Volkmar F.R. & Greenough W.T. (1972). Rearing complexity affects branching of dendrites in the visual cortex of the rat. *Science*, 176(42), 1145–7.

Wilson B.A. (2008). Neuropsychological rehabilitation. *Annual Review Clinical Psychology*, 4, 141–62.

Recibido: Octubre 28-2013 Revisado: Enero 14-2014 Aceptado: Marzo 27-2014
