

286
2el.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

HEMIPLEJIA POR LESION CORTICAL EN RATA:
EL PAPEL DE LOS HEMISFERIOS EN LA
RECUPERACION FUNCIONAL

T E S I S

Que para optar por el Titulo de
LICENCIADA EN PSICOLOGIA

P r e s e n t a:

ANGELICA ZEPEDA RIVERA

Director de tesis: Dr. Simón Brailowsky Klipstein

Comité del Jurado:

- Dr. Simón Brailowsky K.
- Dr. José María Calvo O.
- Dra. María Corsi C.
- Mtro. Gustavo Bachá M.
- Dra. Carolina Escobar B.



México, D. F.

1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mis padres

A mis hermanas Beatriz y Edith

Agradecimientos

A Edith y Eduardo por ser el apoyo mas importante en mi vida, por su amor y dedicación

A Beatriz por haber sido mi mejor compañera

Tere: no conozco una palabra que reuna dedicación, comprensión, disposición y entrega, pero por ello, gracias. Terminamos!

Al Dr. Simón Brailowsky y a su inagotable plumón rojo por recordarme que el miedo paraliza

A Montserrat por enseñarme de la firmeza, de la fortaleza, del respeto y del amor con las acciones y las palabras precisas

A Vladimir por el apoyo incondicional en todo momento y por ser mi amigo

A Oscarín por su ayuda y por reírse de mí cuando le dije que terminaba en julio

A la Paz (del señor...) por recordarme el creer en mí

A Cesarín por su verde compañía, sus ausencias y presencia

A Gustavo Bachá por su interés y por su confianza en mí y en mi trabajo

A todos los miembros del laboratorio por sus comentarios y por hacer de ese lugar una de mis mejores experiencias

A Luis por enseñarme de la flexibilidad de los árboles y de la naturaleza con la naturaleza misma

A Jacobo Grinbreg, mi maestro de la vida

A Carolina, Mari y el Dr. José María por sus comentarios y disposición para mejorar este trabajo

A Martin fur sein licht in die dunkle momente.

ÍNDICE:

Resumen	3
La plasticidad nerviosa	5
Definiciones	5
Perspectivas de la neuroplasticidad	5
Plasticidad cerebral y recuperación funcional	6
La plasticidad de las células nerviosas posterior al daño del SNC	7
Plasticidad sináptica	8
Rebrote	9
Desenmascaramiento de vías	10
Adaptaciones bioquímicas de las células	12
La plasticidad motora	13
El sistema motor del mamífero	13
Anatomía y funciones	14
La corteza motora de la rata	17
Anatomía y organización celular	17
Patología	20
Plasticidad del sistema motor	21
El cuerpo caloso	30
Organización celular	30
Anatomía	31
Funciones	31
Patología	32
Plasticidad callosa	34
El daño cerebral y la recuperación funcional	35
Definición de recuperación funcional	35
La recuperación funcional motora: modelos experimentales para su estudio	35
Factores que intervienen en la recuperación funcional	38
momento de la lesión, extensión de la lesión, lesión única vs. serial, factores ambientales	
terapias farmacológicas	
Teorías de Recuperación Funcional	46

Trabajo experimental	50
Planteamiento del problema	50
Objetivos	50
Hipótesis	50
Método y materiales	51
Resultados	59
Discusión	68
Conclusiones	75
Perspectivas	75
Bibliografía	77

RESUMEN

El estudio de la recuperación funcional como una manifestación de la plasticidad cerebral representa en la actualidad uno de los temas más abordados por las neurociencias.

Se ha demostrado que las lesiones a nivel de sistema nervioso central o periférico en mamíferos y las subsecuentes pérdidas celulares provocan déficits conductuales diversos asociados a la estructura lesionada, pero que sin embargo, estos déficits pueden reducirse o desaparecer en el transcurso del tiempo, es decir que se puede observar un decremento gradual del déficit que se traduce en la recuperación de la función alterada.

Se ha propuesto que la recuperación funcional está mediada por diversos eventos y mecanismos que implican la capacidad plástica o de cambio de las células nerviosas. Algunos de los mecanismos fisiológicos que se han asociado al fenómeno de la recuperación se refieren a las modificaciones que presentan las neuronas no lesionadas tanto en su estructura, como en su fisiología y características neuroquímicas después de que el sistema sufre el daño. Dichos cambios se manifiestan como una reorganización a nivel de estructuras cerebrales e implican la modulación de las sinapsis existentes en su eficacia y en el tipo de neurotransmisión transmisión y el fenómeno de rebrote o retoño.

Trabajos diversos han mostrado la capacidad del sistema nervioso de recuperar funciones motoras que suceden al daño de estructuras corticales motoras y han propuesto que es la reorganización de las áreas aledañas a la lesión y del área homóloga contralateral a la lesión como las responsables de la recuperación motora.

El presente trabajo surge a partir del interés por estudiar la participación del área homóloga contralateral a una lesión de corteza somatomotora en rata en la recuperación de una tarea motora. Para ello, se entrenó a un grupo de ratas jóvenes en la tarea de marcha coordinada evaluando su ejecución. Siete días después de iniciada la fase de entrenamiento, se practicó a un grupo una aspiración unilateral de corteza motora y a otro grupo, una aspiración sham. Un día después de la aspiración, los sujetos continuaron realizando la tarea por 20 días y al día 21 se practicó una callosotomía a la mitad del grupo con aspiración (A-C) y una callosotomía sham al otro grupo con aspiración (A-CSH). Asimismo, se practicó a la mitad del grupo con aspiración sham una callosotomía (A-CSH) y a la otra mitad una callosotomía sham (ASH-CSH). Todos los sujetos continuaron realizando la tarea un día después de la cirugía y 15 días después fueron sacrificados.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo muestran que la aspiración unilateral de corteza motora en sujetos sanos da lugar a un cuadro de hemiplejía que se traduce en la dificultad para realizar una tarea motora previamente aprendida, pero que la alteración motora disminuye al paso del

tiempo observándose una recuperación de la función. Asimismo, se demuestra que la desconexión interhemisférica 20 días después de la aspiración cortical, no provoca alteraciones en el mantenimiento de la función recuperada con lo que se concluye que la comunicación interhemisférica no es indispensable para que un organismo joven con lesión unilateral de corteza motora recupere la función alterada por el daño cerebral una vez transcurridos 20 días entre la lesión cerebral y la separación interhemisférica, o bien que los procesos plásticos en el área homóloga contralateral a la lesión pudieron ocurrir en los primeros 20 días posteriores a la lesión.

El conocer mejor la cinética de los eventos fisiológicos que subyacen a la recuperación funcional posterior a lesiones del Sistema Nervioso permitirá comprender los eventos relacionados con los mecanismos plásticos celulares e implementar así estrategias terapéuticas que promuevan el bienestar del paciente con daño cerebral, de acuerdo a "ventanas de oportunidad" en la evolución temporal del cuadro neurológico.

INTRODUCCIÓN

En el sistema nervioso adulto las vías nerviosas son fijas e inmutables; todo puede morir, nada puede regenerarse.

Santiago Ramón y Cajal

LA PLASTICIDAD NERVIOSA

Algunas definiciones.

La neuroplasticidad es actualmente uno de los principales temas de estudio de la neurobiología y se refiere básicamente al cambio que sufren las células del sistema nervioso (neuronas) en su morfología y características funcionales ante situaciones diversas. La plasticidad neural es una propiedad que presentan los organismos de manera natural, que ha sido estudiada a distintos niveles -celular, subcelular, de sistemas neurales y de conducta- y desde perspectivas diversas -anatómica (plasticidad estructural), bioquímica (plasticidad funcional) y fisiológica-. Los temas más asociados a la neuroplasticidad son: el desarrollo neural, la recuperación funcional posterior a una lesión, la reorganización funcional posterior a la privación sensorial o a manipulaciones periféricas o ambientales, y el aprendizaje y la memoria.

Dado que el término "neuroplasticidad" ha sido usado para abordar temas diversos, su connotación ha variado dependiendo del contexto en el que se ha empleado, sin embargo todas las definiciones implican la idea de cambio. Así, se le ha definido como "cualquier cambio persistente en las propiedades funcionales de una sola neurona o de agregados neurales..." (Tsukhara, 1981), o como "la capacidad del tejido nervioso de cambiar sus propiedades reactivas como el resultado de activaciones sucesivas" (Konorsky, 1967). Esta última definición, a diferencia de la primera, considera a la plasticidad como una propiedad del tejido nervioso, más que como un cambio *per se*.

La expresión de la neuroplasticidad durante el desarrollo y durante el aprendizaje ha sido ampliamente documentada (para una revisión, consulte (Finger y Stein, 1982b)). Tanto la plasticidad durante el desarrollo, como la implicada en la recuperación de la función o en la reorganización requiere de diferentes lapsos para ser expresada. En contraste, la plasticidad propia del aprendizaje se desarrolla rápidamente, en orden de minutos y generalmente se expresa después de haber experimentado la tarea.

La neuroplasticidad del desarrollo difiere de la neuroplasticidad asociada a la recuperación funcional y de la asociada al aprendizaje en los periodos de ocurrencia. Los procesos de desarrollo generalmente están limitados a las etapas tempranas de la ontogenia, mientras que la recuperación funcional se presenta en el periodo que procede al daño del sistema nervioso. Mas aún, la recuperación funcional es una respuesta a un evento traumático que difícilmente ocurre de forma repetida en la vida de un individuo. En contraste, el aprendizaje es un proceso en el que el animal está continuamente adquiriendo información de su ambiente, aquella que genera las consecuencias de su conducta.

Las tres formas de plasticidad que se han planteado, desarrollo, recuperación funcional y aprendizaje/memoria presentan diferencias entre sí, pero también comparten una serie de características. Por ejemplo, todas son esenciales para la adaptación conductual. Además, es posible que los sustratos biofísicos de la plasticidad compartan mecanismos comunes. La capacidad del

tejido nervioso de cambiar su reactividad, es probablemente la característica que subyace a la plasticidad neural en cualquiera de sus manifestaciones (para una revisión del tema, consulte (Dragunow, 1996; Leon, 1992; Povlishock et al., 1992; Rossi y D' Angelo, 1992).

Brailowsky y Piña (1991b) definen a la plasticidad como "un proceso caracterizado por cambios adaptativos estructurales y funcionales del sistema nervioso que se efectúa como consecuencia de la alteración de su ontogenia" (Brailowsky y Piña, 1991b). Esta definición se circunscribe al fenómeno de neuroplasticidad como consecuencia del daño al sistema nervioso y a su implicación funcional. Dado que la presente investigación aborda a la recuperación funcional (recuperación de una conducta específica que fue trastornada por una lesión cerebral) como un fenómeno producto de la neuroplasticidad, se adoptará esta definición para el desarrollo ulterior del trabajo.

Para comprender el fenómeno de recuperación funcional posterior a la lesión cerebral como una manifestación de la neuroplasticidad, es necesario tener presente que ante cualquier daño que el Sistema Nervioso Central (SNC) sufra se evocará, en diferentes grados, una disrupción en todas las funciones nerviosas. Así, el efecto del trauma estará relacionado no sólo con los resultados específicos de éste, sino también con una alteración de la actividad cerebral y un desajuste funcional en donde la desaparición del desorden estará determinada por una reorganización funcional gradual de las estructuras nerviosas remanentes no lesionadas.

A continuación se examinarán algunos de los mecanismos que subyacen a la neuroplasticidad en el sistema intacto para posteriormente tratar sobre los cambios asociados a ellos cuando se produce una lesión en el sistema nervioso y principalmente en el sistema motor, que es el sistema de estudio del presente trabajo.

La plasticidad cerebral y la recuperación funcional.

La neurona y la glia son las principales células que conforman al sistema nervioso. La neurona se compone de un soma del que se desprenden una serie de prolongaciones denominadas dendritas y una prolongación llamada axón. Las neuronas del sistema nervioso se comunican entre sí y con células glandulares o musculares por medio del contacto funcional denominado sinapsis. Las sinapsis pueden ser eléctricas o químicas dependiendo de la estructura molecular de la membrana neuronal. A lo largo del trabajo se tratará casi exclusivamente de las sinapsis químicas dadas sus propiedades plásticas y su relación con la efectividad de las terapias farmacológicas administradas después de las lesiones nerviosas. En las sinapsis químicas, las señales eléctricas presinápticas se traducen al lenguaje químico liberando moléculas (neurotransmisores) en dirección de la célula postsináptica. Del lado postsináptico, el lenguaje molecular se retraduce al lenguaje eléctrico. El efecto de la sinapsis puede ser excitatorio o inhibitorio, esto es, la célula presináptica puede excitar a la postsináptica provocando que ésta a su vez se

comunique con otras neuronas, o bien puede inhibirla provocando que ésta ya no envíe moléculas a otras células, inhibiendo la comunicación. La combinación de las dos posibilidades del efecto sináptico dan lugar a una serie de propiedades funcionales que se traducen en las respuestas emitidas por el organismo.

Las células del organismo intacto tienen la capacidad de presentar plasticidad sináptica, que se refiere al "cambio de larga duración de la sensibilidad resultante de modificaciones breves de la actividad sináptica" (Brailowsky, 1996a). Algunas de sus manifestaciones incluyen cambios de eficacia en las sinapsis existentes (i.e. hipersensibilidad de denervación), la activación de sinapsis latentes (desenmascaramiento de vías) y el surgimiento de nuevas sinapsis (rebrote). Estos mecanismos, como se mencionó, los presenta el organismo intacto principalmente durante la etapa de desarrollo del sistema nervioso o bien durante los períodos de aprendizaje de tareas específicas (Nudo et al., 1996b,c). Sin embargo, también los puede manifestar el sistema nervioso después de sufrir una lesión.

La plasticidad de las células nerviosas posterior al daño del SNC.

Las neuronas o células nerviosas se caracterizan por ser de las únicas células de los mamíferos incapaces de reproducirse (junto con las células musculares y los óvulos). Así, cuando hay una pérdida celular, la neurona no puede reaccionar multiplicándose y presenta por tanto, respuestas particulares, diferentes de las del resto del organismo. Las lesiones a las células del sistema nervioso se traducen en déficits que implican la pérdida o el deterioro de algunas funciones reguladas por el sistema. Esto sucede como consecuencia de los cambios que sufre el tejido lesionado a nivel local y a distancia, de la muerte celular, de la degeneración secundaria y del proceso apoptótico entre otros (ver abajo).

En el momento en el que el sistema sufre una lesión se producen en el tejido cambios locales agudos que implican la muerte celular inmediata. El proceso inicia con la ruptura de la barrera hematoencefálica, la cual puede asociarse a una hemorragia. El edema resultante de la acumulación extracelular de líquido y de la hinchazón de astrocitos (células gliales), así como la ruptura vascular conducen a un estado isquémico-hipóxico de la zona traumatizada. En las 24 horas siguientes se presenta una necrosis (muerte) celular y una degeneración glial, las neuronas adyacentes a la zona dañada que no murieron en las primeras 24 horas sufren una degeneración o muerte secundaria producto de la interrupción de la conexión que existía entre ellas y las células dañadas (Brailowsky et al., 1992). Las células que no mueren por degeneración secundaria lo hacen por un proceso apoptótico. Este tipo de muerte es la consecuencia de una "decisión" tomada por la célula, basada en la información proveniente del medio ambiente, de su propio estado metabólico y de su estado de desarrollo; todas estas señales se integran en un mecanismo común de muerte celular iniciado por genes particulares (Arias-Alvarez, 1996). Una vez que las células mueren, el proceso de lesión continúa con expresiones tales como la formación de una cicatriz glial

alrededor de la cavidad que dejan las células muertas y la expresión de múltiples factores de crecimiento neural que promoverán la formación de nuevas sinapsis.

Las lesiones nerviosas focales (específicamente en el cerebro) y subsecuentes pérdidas celulares provocan entonces, déficits generalmente asociados a un deterioro sensorial, motor o cognitivo dependiendo del sitio del daño. Sin embargo, en el tiempo que transcurre posterior a la lesión, se puede observar un decrecimiento gradual del déficit que se traduce en la recuperación de la función alterada. El déficit inicial que aparece después de producida la lesión puede ser el resultado de la presencia de edema o de los residuos celulares que permanecen en el espacio extracelular una vez que las neuronas han muerto. Cuando estos coágulos se reabsorben o eliminan por el propio organismo, el individuo puede mostrar una mejora en la ejecución de la función alterada. Sin embargo, la función puede seguir recuperándose aun cuando este período haya transcurrido, lo cual ha sido atribuido a varias posibilidades, una de ellas es que el tejido intacto tome a su cargo las funciones de las zonas dañadas. Este fenómeno, denominado vicarianza resulta de sumo interés para el estudio de la recuperación funcional posterior al daño cerebral, ya que permite suponer que hay estructuras que dadas sus características funcionales pueden sufrir modificaciones posteriores a la lesión que les permitan llevar a cabo las funciones del tejido lesionado, con las que inicialmente podían o no estar relacionadas.

La teoría de la vicarianza representa junto con otras, una de las teorías que intentan explicar las posibilidades que tiene el sistema nervioso para exhibir recuperación funcional después de sufrir una lesión. Estas teorías, que serán tratadas en el capítulo correspondiente, explican la recuperación de funciones mediante la descripción del comportamiento, dejando de lado los conceptos fisiológicos. Ello se debe en gran parte a la concepción que se tenía de que las fibras nerviosas del cerebro adulto eran fijas e inmutables: "Una vez terminado el desarrollo, las fuentes de crecimiento y regeneración de los axones y de las dendritas se agotan irrevocablemente. En el cerebro adulto, las vías nerviosas son fijas e inmutables; todo puede morir, nada puede regenerarse" (S. Ramón y Cajal, 1928, p.750, citado en (Brailowsky et al., 1992)).

Plasticidad sináptica.

Actualmente, la literatura de plasticidad neural propone que la recuperación de una función puede estar dada también por cambios morfológicos de la células, o por cambios bioquímicos a nivel de la sinapsis. Los procesos morfológicos (o fenómenos de reconexión neural) más estudiados son el rebrote neural compensatorio y el desenmascaramiento de vías. Tanto las modificaciones morfológicas como neuroquímicas pueden mediar la recuperación conductual, sin embargo, el fenómeno no se debe limitar a uno solo de los mecanismos mencionados, sino que se debe tener en cuenta que en el coexisten eventos que dan lugar a su expresión.

El Rebrote.

El rebrote (*sprouting* en inglés) o formación de nuevas terminales axónicas se presenta normalmente en el Sistema Nervioso (SN) y es una manifestación esencial de la "renovación" de sinapsis. Cuando el sistema nervioso sufre una lesión, produce factores diversos que facilitan la reparación de las neuronas dañadas. Estos factores, denominados sustancias neurotróficas son proteínas que estimulan el crecimiento y guían hacia blancos a las fibras nerviosas en regeneración (Brailowsky et al., 1992).

El rebrote de terminales axónicas después de una lesión, está dado entonces en gran parte por el Factor de Crecimiento Neural (*Nerve Growth Factor*, NGF), que es el prototipo de las sustancias neurotróficas.

El fenómeno de rebrote axónico se observa después de que el sistema nervioso sufre una lesión y se manifiesta por medio de la reconstitución de las conexiones nerviosas y regeneración de nuevas terminaciones nerviosas que pueden formar nuevas sinapsis. El rebrote axónico se expresa en forma de rebrote terminal y de rebrote de colaterales. El rebrote terminal se refiere al crecimiento de los procesos en la zona lesionada del axón o a la extensión de una terminal axónica preexistente. El rebrote colateral se manifiesta como un retoño o gemación colateral del axón (FIG.1). Cuando se cortan las fibras nerviosas que se proyectan sobre un blanco celular determinado, se dice que este está deaferentado. Una vez que se ha producido una lesión nerviosa, pueden quedar fibras intactas que hacen contacto con las células que ahora están deaferentadas. Aquellas entonces, reaccionan a la desaparición de las sinapsis aumentando sus propias terminaciones en número y tamaño y estableciendo más contactos sinápticos con la célula deaferentada. Este fenómeno ha sido planteado por diversos autores como un mecanismo de recuperación funcional posterior al daño cortical (Jones y Schallert, 1992; Kotlyar, 1992; Li et al., 1994; Nieto-Sampedro, 1986). Sin embargo, este mecanismo también puede dar lugar a efectos negativos sobre la conducta dado que los nuevos contactos pueden restablecerse con blancos inapropiados y generar conexiones aberrantes que provoquen conductas desadaptativas o impidan la recuperación óptima de la función perdida. Este fenómeno ha sido estudiado tanto a nivel cortical (Jones y Schallert, 1992, 1994), como subcortical (Bjorklund y Stenevi, 1977) y espinal (Jones y Schallert, 1994; Li et al., 1994). Para una revisión consulte (Cruicher, 1987).

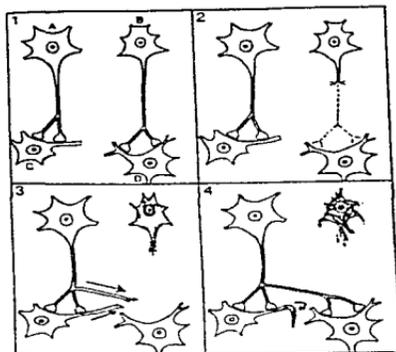


FIGURA 1. Rebrote colateral. 1. Neuronas A y B estableciendo contactos normales con las neuronas C y D. 2. Lesión de la neurona B, con pérdida de sus sinapsis con la célula D. 3. Las neuronas A y C emiten colaterales para reemplazar las terminales perdidas por la neurona B. 4. Una vez que la neurona A ha alcanzado a la neurona D, se completa el proceso de rebrote colateral. La neurona C retrae sus prolongaciones al haber encontrado su blanco ocupado. Tomado de Brailowsky, 1992.

El Desenmascaramiento de vías.

Otro mecanismo que ha sido propuesto como responsable de la recuperación funcional posterior al daño cerebral es el *desenmascaramiento de vías*, que se refiere a aquellos axones y sinapsis que están presentes, pero que se usan esporádicamente para una función particular y que pueden sustituir a las vías normalmente dominantes de un sistema lesionado (Bach y Rita, 1981).

Las células nerviosas muestran una forma de homeostasis, de manera que cuando pierden parte de sus entradas, ajustan su excitabilidad dependiendo de las vías de entrada remanentes. A nivel cortical, en este mecanismo puede estar implicada una forma de desinhibición cortical, ya que la organización de los circuitos forman un sustrato para la reorganización en donde el balance entre circuitos inhibitorios y excitatorios juegan un papel crucial. Por ejemplo, en la corteza motora, la expresión de colaterales axónicas horizontales de las células piramidales están normalmente suprimidas por inhibición y es la expresión de estas conexiones quienes forman el sustrato de la reorganización cortical una vez que las conexiones inicialmente encargadas de llevar a cabo la función han sido lesionadas (Kaas, 1995; Nudo et al., 1996b,d).

Una de las manifestaciones más estudiadas del fenómeno del desenmascaramiento de vías es la reorganización de los mapas corticales. Se denomina mapa cortical al arreglo anatómico-funcional de la corteza cerebral en el cual quedan circunscritas funciones sensoriales, motoras y cognitivas. A partir de estudios principalmente electrofisiológicos, se han determinado límites sutiles entre poblaciones neuronales que responden funcionalmente ante la estimulación eléctrica, estableciéndose así un arreglo celular en forma de mapa, en donde cada área cortical controla funciones determinadas (FIG. 2). La reorganización cortical se refiere entonces, a los cambios en los patrones de actividad neural como producto de la lesión o remoción de superficies sensoriales, nervios periféricos o estructuras centrales y se observa como un rearrreglo del mapa en donde zonas corticales que normalmente no respondían a la estimulación específica lo hacen una vez que el sistema nervioso ha sufrido una lesión. Se ha propuesto que esto sucede a partir de una serie de adaptaciones bioquímicas y fisiológicas (Castro-Alamancos, 1995a,b; Kotlyar, 1992).

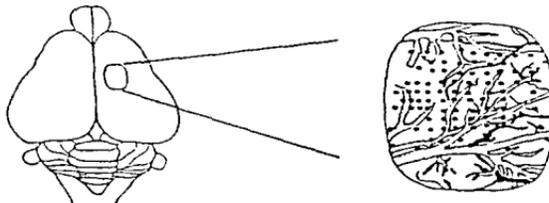


FIGURA 2. Mapeo cortical

Izquierda: Representación de la superficie dorsal del cerebro de rata. El semicuarto abierto cerca de la línea media muestra la localización aproximada de la craneotomía sobre el área de corteza somatomotora que representa a la extremidad posterior y otras zonas corporales. *Derecha:* Representación del área cortical expuesta. Se representan las venas y arterias y en puntos negros se representa la localización de cada uno de los puntos de registro. Tomado de Webster, 1991.

La reorganización cortical es en la actualidad uno de los modelos más empleados para explicar la recuperación funcional posterior a las lesiones nerviosas centrales y periféricas. Probablemente los resultados de estudios en corteza motora son los que más han apoyado este modelo y dado que en el presente trabajo se estudia la recuperación funcional motora posterior a la lesión cortical, serán tratados con detalle en la sección de "plasticidad motora".

Adaptaciones bioquímicas de las células.

Como se ha mencionado tanto el desenmascaramiento de vías, como el rebrote son cambios que están mediados en gran parte por *adaptaciones bioquímicas* que sufren las células. Los modelos actuales de neuroplasticidad buscan identificar los niveles en los que se dan los cambios y las causas de dichos cambios. Así, se han propuesto y observado 1) modificaciones a nivel presináptico (i.e. síntesis de neurotransmisores, almacenamiento, contenido cuantal, liberación y, funciones del autoreceptor); 2) modificaciones postsinápticas (i.e. alteraciones en las características de los receptores a neurotransmisores, segundos mensajeros, reacciones enzimáticas); 3) modificaciones estructurales pre o postsinápticas, por ejemplo, cambios en el tamaño o estructura de la terminación sináptica, de las espinas postsinápticas, de la densidad postsináptica, etc. y; 4) modificaciones no neuronales que implican a la glia o a la interacción glia-neurona. Las adaptaciones bioquímicas implican entonces, cambios que se dan primordialmente a nivel de la transmisión sináptica. Un ejemplo claro de adaptación bioquímica es la *hipersensibilidad de denervación*, en donde la sensibilidad de la neurona postsináptica al neurotransmisor que normalmente liberaba la presinapsis, aumenta cuando la célula ha perdido sus aferencias. La hipersensibilidad se debe entonces, a un aumento en el número de receptores postsinápticos como respuesta a la disminución en la cantidad de moléculas transmisoras. Sin embargo, se puede inducir una hipersensibilidad aun cuando no se denerve a la célula: cualquier tratamiento que impida la liberación de neurotransmisores/neurohormonas o que obstaculice el enlace químico de estas sustancias con sus receptores, induce una sensibilización. Así por ejemplo, se puede generar una hipersensibilidad mediante la administración prolongada de fármacos que bloqueen las uniones entre neuronas o manteniendo al sujeto en condiciones ambientales empobrecidas. El elemento común a la hipersensibilidad, en cualquiera de los casos, parece consistir en la falta o disminución de actividad eferente. Para una revisión del tema véase (Shaw et al., 1994).

Los fenómenos anteriormente descritos (rebrote y expansión dendrítica o desenmascaramiento de vías) implican una sinaptogénesis reactiva (nacimiento de nuevas sinapsis) o expansión sináptica, pero además de los factores morfológicos y bioquímicos que subyacen a la recuperación funcional, el sistema puede presentar otro proceso asociado a ella, la *disquisis*. Esta consiste en la depresión transitoria de una función, a distancia del sitio de la lesión. La desaparición pasiva de la deficiencia de la función ocurriría como consecuencia de la recuperación del "choque a distancia" de las estructuras relacionadas con el área lesionada. Este mecanismo se tratará con mayor detalle en la sección de "Teorías de recuperación funcional", sin embargo es importante mencionarlo ahora como un mecanismo de *recuperación* del sistema nervioso.

La plasticidad motora.

El fenómeno de la recuperación funcional, como una manifestación de la neuroplasticidad, se ha observado extensamente en el sistema motor de mamíferos en donde lesiones a distintos niveles provocan síntomas característicos que pueden implicar pérdidas de funciones, las cuales sin embargo pueden ser recuperadas a partir de los mecanismos de plasticidad sináptica anteriormente expuestos.

Dado que en el presente trabajo se estudia la recuperación funcional motora en la rata, a continuación se expondrá la anatomía general del sistema motor del mamífero y algunos de los estudios que muestran las formas de plasticidad en él.

EL SISTEMA MOTOR DEL MAMÍFERO

Los sistemas sensoriales proveen al individuo de una representación interna del mundo que le rodea. Una de las funciones más importantes de esta representación es la de permitir al organismo extraer la información necesaria que guíe los movimientos que constituyen su repertorio conductual. Estos movimientos están controlados por un conjunto de estructuras motoras que permiten a quien los posee, mantener el balance y la postura y mover el cuerpo en conjunto o por secciones. En contraste con los sistemas sensoriales, que transforman la energía física en información neural, las estructuras del sistema motor transforman la información neural en energía física por medio de comandos que transmiten el tallo cerebral y la médula espinal a los músculos esqueléticos. Los músculos traducen esta información neural en fuerza contractil que produce el movimiento (Ghez, 1991).

El sistema motor de los mamíferos está constituido por un conjunto de estructuras que permiten la expresión de tres tipos de movimientos que difieren entre sí en complejidad y grado de control voluntario, ellos son: los movimientos reflejos, los voluntarios y los rítmicos.

Las respuestas reflejas, como el reflejo rotuliano, son las conductas motoras más simples y menos afectadas por el control voluntario. Los reflejos son respuestas rápidas, estereotipadas e involuntarias que están controladas por los estímulos externos que las desencadenan.

Los movimientos voluntarios, como la lectura o la manipulación de objetos, son propositivos, se inician como respuesta a estímulos externos específicos y tienen una meta dirigida.

Los patrones motores rítmicos, tales como la marcha y la masticación, combinan elementos de actos voluntarios y reflejos. Típicamente solo la iniciación y finalización de la secuencia es voluntaria, ya que una vez iniciada, la secuencia es estereotipada y el movimiento repetitivo continúa casi automáticamente en forma refleja.

La ejecución de cualquiera de los movimientos descritos requiere de una integración sensorial y del control jerárquico y en paralelo de la respuesta motora. En el control del movimiento participan estructuras diversas que

actúan a distintos niveles, ellas son: la médula espinal, el tallo cerebral, las áreas corticales, los ganglios basales y el cerebelo (Ghez, 1991) (FIG. 3).

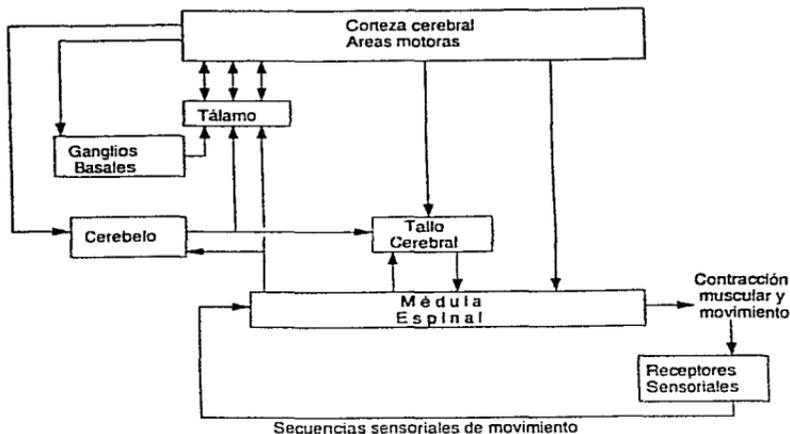


FIGURA 3. Aferencias y eferencias del sistema motor.

El sistema motor consiste en tres niveles de control organizado tanto jerárquica, como paralelamente. Así, las áreas cerebrales de la corteza motora influncian a la médula directamente y por medio de los sistemas descendentes del tallo cerebral. Los tres niveles del sistema motor reciben entrada sensorial y están bajo la influencia de dos sistemas subcorticales independientes: los ganglios basales y el cerebelo, que actúan en la corteza cerebral por medio del núcleo de relevo talámico. Tomado de Ghez, 1991.

Anatomía y funciones del Sistema Motor.

La médula espinal, que representa el nivel más distal de la jerarquía motora, contiene circuitos neurales que median una variedad de reflejos automáticos y estereotipados. Esta está constituida por los axones de las células procedentes de la corteza motora específicamente.

El tallo cerebral juega un papel importante en cuanto a la modulación de los circuitos neurales motores en el control de la postura; el nivel más alto del control motor lo constituye la corteza cerebral. La capacidad de organizar actos motores complejos y de ejecutar movimientos finos con precisión

depende del control de señales transmitidas de las áreas motoras corticales a la médula por medio de los tractos corticobulbar y corticoespinal (FIG. 4).

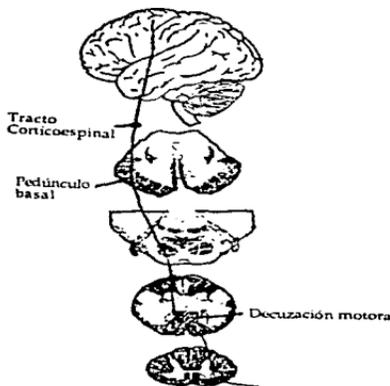


FIGURA 4. Tracto corticoespinal.

Las fibras del tracto corticoespinal se originan en la corteza motora y descienden por la base del pedúnculo y el puente decruzándose en la médula espinal. Tomado de Chez, 1991.

La corteza cerebral está compuesta por células que se encuentran arregladas en 6 capas. Los cuerpos celulares de las neuronas corticales tienen diferentes formas, pero en todas las áreas de la corteza se pueden distinguir dos tipos de células: las no piramidales y las piramidales, estas últimas son las células predominantes en la corteza motora de los mamíferos. Esta corteza se localiza en los lóbulos frontal y parietal de los hemisferios cerebrales en los mamíferos, está somatotópicamente organizada y en ella se distinguen una área motora primaria, una área premotora y una suplementaria, que corresponden a las áreas 6 y 4 de Brodmann. Los axones de la corteza motora proyectan directamente a las motoneuronas de la médula vía el tracto corticoespinal e indirectamente por medio de los sistemas motores del tallo cerebral. Las fibras que hacen sinapsis directamente con las motoneuronas de la médula provienen de la capa V de la corteza motora primaria, los axones de la corteza descienden por la materia blanca, la cápsula interna, el tálamo y el pedúnculo cerebral. Este conjunto de fibras desciende a las pirámides

medulares y por tanto se le denomina *tracto piramidal o tracto corticoespinal* (Kelly, 1991).

El tracto corticoespinal descendente de cada lado del tallo cerebral decruza al lado opuesto en la médula espinal. Alrededor de un 10% de las fibras continúan en el mismo lado hasta que llegan a su meta en la espina dorsal, donde decruzan sobre la línea media. Los axones corticoespirales terminan en a) grupos de motoneuronas que se encuentran en la médula espinal y que inervan músculos específicos de las extremidades, y en b) interneuronas asociadas a las motoneuronas. El tracto corticoespinal está principalmente implicado en el control de los músculos distales que son importantes para realizar movimientos voluntarios precisos y agudos, tales como los de los dedos y las manos, mientras que otras vías motoras controlan la postura general del cuerpo, median los ajustes posturales necesarios durante el movimiento y regulan los reflejos espinales (Ghez, 1991).

Los axones corticoespirales actúan directamente en las motoneuronas e interneuronas e influncian la actividad motora *indirectamente* por medio de las vías descendentes del tallo, de las proyecciones cortico-reticuloespirales, de las cortico-rubroespirales y de otras proyecciones corticobulbares.

Además de las tres estructuras hasta el momento descritas (médula espinal, tallo cerebral y corteza motora), existen otras que también regulan la función motora aunque de forma más indirecta, ellas son: los ganglios basales (constituidos por el núcleo caudado, el putamen y el globo pálido), el cerebelo y el tálamo. El núcleo caudado y el putamen constituyen al cuerpo estriado, que está principalmente relacionado con la regulación de la rapidez de los movimientos. El cerebelo está principalmente implicado en la iniciación y coordinación del movimiento y los ganglios basales junto con el cerebelo juegan un papel importante en la integración motora, ya que reciben información sensorial y modulan el tiempo y la trayectoria de los movimientos. El tálamo media las funciones motoras por medio de la transmisión de información que va del cerebelo y ganglios basales a las regiones motoras corticales.

Así, el control del movimiento por medio del cerebelo y los ganglios basales está mediado por el tallo cerebral y el núcleo motor talámico y a diferencia de la corteza motora, que controla el movimiento *directamente* por medio de las proyecciones a las motoneuronas, la vía anteriormente descrita es una de tipo indirecto.

Las características de la vía corticoespinal, corteza motora y sistema motor en general las comparten la mayoría de los mamíferos. Sin embargo, dado que el presente trabajo aborda a la rata y a sus hemisferios cerebrales como los sujetos de estudio, se profundizará en la estructura cortical de este mamífero.

La corteza motora de la rata.

Anatomía y organización celular.

La topografía de los campos citoarquitectónicos de la corteza motora de la rata se encuentran principalmente en la corteza frontal y parietal. Estas están divididas en cinco áreas principalmente, medial agranular, lateral agranular, agranular o primaria somatosensorial, granular secundaria somatosensorial y la corteza insular (Wise y Donoghue, 1986).

La corteza somatomotora se distingue por la presencia de la capa IV granular. La corteza frontal de la rata es medial y rostral a la corteza parietal y su principal característica es la ausencia de una capa granular interna. Esta área cortical se subdivide en el campo medial y el campo lateral. El campo medial agranular (ACm) ocupa la corteza dorsomedial y lateral cercana al polo frontal y continúa caudalmente a través de la zona dorsomedial del hemisferio cerebral. En su borde medial, el AGm linda con la corteza cingular prelámbica y anterior. El campo agranular lateral, (AGl), que se encuentra entre la corteza parietal y el campo agranular medial, tiene una apariencia relativamente homogénea en sus capas superficiales y cuenta con una capa V ancha y densa (FIG. 5).

La correlación entre la corteza motora primaria (MI) y la citoarquitectura de la rata es compleja dada la superposición de la corteza sensorial primaria (SI) y la MI. Sin embargo, se ha demostrado por medio de estimulación intracortical, que la MI corresponde a la extensión del AGl de la corteza frontal.

La sobreposición de la representación de SI y MI provoca la necesidad de extender la definición citoarquitectónica de MI; las zonas de MI que se traslapan con SI tienen elementos citoarquitectónicos de la corteza agranular, por lo que éstas se observan distintas a otras partes de MI. La parte más grande de MI, que no se traslapa con SI corresponde a un campo agranular frontal, el AGl. Wise y Donoghue (1986) han reportado a partir de resultados obtenidos con estudios de microestimulación, la sobreposición de la mayoría de las representaciones de la pata posterior en SI y parte de las representaciones de la pata anterior con MI. En dicha región los somas de las neuronas de la capa V piramidal (predominantemente corticoespinal) son los más grandes de toda la corteza cerebral de la rata, lo cual es característico de la corteza motora, mientras que el grosor y densidad neuronal de la capa interna granular (capa IV) son de las más grandes en la neocorteza, lo cual es característico de la corteza sensoriomotora.



FIGURA 5. Corteza motora de la rata

Vista dorsal del hemisferio cerebral derecho. Se muestra la localización general de los campos citoarquitectónicos correspondientes a las áreas medial agranular (AGm), lateral agranular (AGl), agranular o primaria somatosensorial (SI) y granular secundaria somatosensorial (SII). Tomado de Wise y Donoghue, 1986.

El hallazgo más importante acerca de la sobreposición de SI y MI, es que la zona de menor umbral de estimulación intracortical para la pata posterior coincide casi exactamente con la zona que contiene neuronas que responden a estimulación cutánea de la pata trasera (Wise y Donoghue, 1986).

A partir de ésta y otras observaciones, se ha sugerido que la corteza sensoriomotora-motora primaria de la rata puede dividirse en tres partes: una parte exclusivamente de MI, una parte exclusiva de SI, y una parte que contiene la sobreposición de SI y MI.

Un efecto claro de las implicaciones de la sobreposición, en cuanto a la organización funcional de la corteza motora, es el que la representación de la pata trasera y la parte caudal de la representación en MI de la pata delantera, reciben abundante información cutánea, proveniente en su mayor parte del complejo del tálamo. Esta información cutánea puede ser importante como guía táctil de los movimientos, especialmente para las extremidades distales.

Woolsey y cols. (1952 y 1958) citado en (Wise y Donoghue, 1986) valiéndose del uso de técnicas de estimulación, sugirieron que el patrón topográfico dentro de la MI de la rata formaba una imagen en espejo con la representación de la SI, con la representación caudomedial de la pata trasera, la representación rostrolateral de la cara y la representación rostromedial de las partes proximales y axiales de la MI. A partir de este mapa, Hall y Lindholm (1974), mostraron que la mayor parte de la representación de la MI está ocupada por áreas que provocan el movimiento de la pata trasera y delantera, la mandíbula, labios, y lengua, siendo que estos movimientos de la musculatura axial pueden ser evocados por una pequeña porción de la MI.

Se ha reportado también que el área de la pata trasera en MI contiene especializaciones más allá de su representación. De acuerdo con Neafsey y Sievert (1982), la región de la pata trasera tiene dos zonas discontinuas de representación de MI: una caudal, que evoca movimientos de muñeca, codo y hombro, y otra rostral que evoca movimientos digitales, aparte de movimientos de muñeca y codo (FIG. 6).

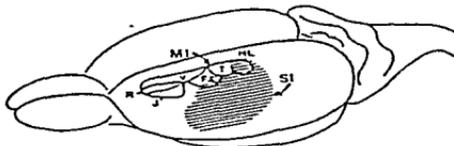


FIGURA 6. Topografía de la corteza motora.
 Localización de las regiones en las que se evocan movimientos con bajo umbral de estimulación intracortical (Hall y Lindholm, 1974). Las líneas sólidas delimitan las zonas de vibras (V), labio y lengua (J), extremidad anterior (FL), tronco (T) y extremidad posterior (HL). La zona sombreada representa la localización de SI. Obsérvese que para HL y parte de FL hay un solapamiento con SI. Tomado de Wise y Donoghue, 1986.

Como se puede observar, a partir de estudios diversos de mapeo por microestimulación cortical, se ha definido la extensión de la corteza motora y las áreas particulares que controlan extremidades anteriores, posteriores, dedos, etc. Sin embargo, se ha demostrado que las representaciones corticales de las diferentes partes del cuerpo (i.e. extremidades anteriores y posteriores) varían de individuo a individuo (Castro-Alamancos y Borrel, 1995a), por lo que resulta importante considerar dicha variabilidad para el estudio de la anatomía y reorganización de la corteza lesionada.

La MI de las ratas tiene al menos dos fuentes corticales de entrada somatosensorial, la SI y SII (corteza somatosensorial secundaria). Las proyecciones de SI a MI provienen tanto de los campos granular como disgranular, aunque la contribución del segundo es más prominente. Las proyecciones de SII provienen de las capas II a VI y contribuyen acarreando información táctil y cutánea.

La principal entrada de información talámica a MI es el complejo ventrolateral (VL), que es la región del tálamo que recibe un gran número de eferencias del núcleo cerebelar profundo y ganglios basales. Dos candidatos adicionales para el relevo somatosensorial a MI son el núcleo contralateral del complejo intralaminar y la parte medial del complejo posterior (Pom). Este último además de proyectar a MI, proyecta densamente a la parte disgranular de SI. Así, el Pom tiene una influencia directa en MI y en la parte disgranular de SI, lo cual provee la entrada principal de información de SI a MI.

Los axones de la corteza motora de los roedores proyectan a la médula, la formación reticular del tallo cerebral, el núcleo rojo y los núcleos vestibulares, que son estructuras subcorticales relacionadas con el control de la actividad muscular. También se ha demostrado que la MI conecta monosinápticamente con motoneuronas espinales en la médula cervical, las

motoneuronas lumbares son activadas polisinápticamente desde la corteza y que fibras que terminan en los cuernos ventral e intermedio hacen contacto con interneuronas espinales involucradas en el control de la actividad muscular.

La corteza motora también proyecta densamente al estriado, al núcleo subtalámico y, al núcleo pontino basilar, estructuras subcorticales que se sabe juegan un importante papel en el control del movimiento, pero no proyectan directamente a las vías espinales motoras.

Dentro de la corteza motora se encuentran también conexiones cortico-corticales. Las células superficiales de la lámina III dan lugar a las proyecciones ipsilaterales, mientras que las células más largas y profundas de esta misma área constituyen una parte de las proyecciones callosas al área homotópica contralateral (Zilles y Wree, 1985).

Patología del Sistema Motor.

El sistema motor es, como se puede observar, un grupo de estructuras interconectadas que en conjunto dan lugar a distintas conductas motoras y cuyas lesiones pueden provocar déficits motores diversos. Los desórdenes de movimiento se caracterizan generalmente por la insuficiencia o exceso de movimientos.

Los déficits en el movimiento están dados entonces, por la disfunción o lesión de las diversas estructuras que conforman al sistema motor, tales como los ganglios basales, el cerebelo, la médula espinal, tallo cerebral y la corteza motora.

Dos de las enfermedades más comunes producidas por la *degeneración de los ganglios basales* son la enfermedad de Parkinson, que está principalmente relacionada con la pérdida o daño de las proyecciones dopaminérgicas y noradrenérgicas, y la enfermedad de Huntington en la que se observa una clara atrofia del núcleo caudado. Ambas enfermedades se caracterizan por un síndrome rígido-akinético y por presentar movimientos involuntarios o disquinesias (Marsden, 1992).

Las *lesiones cerebelares* producen retrasos en la iniciación de los movimientos y torpeza en la ejecución de los mismos. Ante el daño cerebelar los músculos que normalmente trabajan en conjunto pierden la capacidad de hacerlo, con lo que los movimientos se tornan incompletos o imprecisos provocando errores en la velocidad, fuerza y ritmo de la ejecución motora. (para una revisión, consulte (Gilman, 1992)).

Las manifestaciones motoras de las *lesiones en la médula espinal* dependen en gran parte del segmento medular que se encuentra dañado, sin embargo, en el daño medular generalmente se observa hipertonía (rigidez o espasticidad producto del exceso de actividad de la motoneurona) o hipotonía (flacidez y pérdida de tono muscular producto de la actividad disminuida de la motoneurona).

Las manifestaciones clínicas motoras más usuales del *daño de nervios periféricos y raíz espinal* son la debilidad motora, la atrofia muscular y la disminución o pérdida de los reflejos. Estos síntomas, junto con otros de tipo

sensorial se dan como consecuencia de la interrupción o degeneración axonal, o bien por el efecto del bloqueo en la conducción de las fibras desmielinizadas.

Antes de revisar las consecuencias de las lesiones corticales, es necesario recordar que la corteza motora es una estructura importante en lo que se refiere al control motor dado que especifica la organización muscular apropiada para ejecutar movimientos particulares, determina la secuencia y ritmo apropiado para la activación muscular e informa a otras estructuras del sistema motor del movimiento planeado. Dado que la corteza motora tiene una importante función integradora, su lesión provoca disfunciones diversas que dependiendo de su localización se traducen en la dificultad o incapacidad de ejecutar movimientos o secuencias de movimientos parcial o totalmente voluntarios que impliquen cualquier músculo del cuerpo. Así, por ejemplo, la lesión unilateral de la corteza motora provoca síndromes tales como la hemiplejía, que se caracteriza por la parálisis de la mitad del cuerpo contralateral a la lesión, y la lesión bilateral provoca cuadriplejía, que se observa como la parálisis total de los miembros superiores, inferiores y tronco. Cuando la lesión no afecta a la corteza en su totalidad, sino sólo parcialmente, entonces se observan las deficiencias en la zona corporal inervada por las aferentes del área afectada, así por ejemplo, se pueden observar deficiencias dactilares, déficits en las zonas proximales y distales de los miembros corporales, etc.

Como se recordará, los somas de la corteza motora envían sus axones a la médula espinal en donde se decusan formando el tracto piramidal y en donde hacen sinapsis con motoneuronas cuyos axones inervan los músculos distales y proximales. Así, cuando se lesionan los somas de la corteza motora sus axones sufren degeneración anterógrada (del soma al axón) provocando la disfunción de las terminales nerviosas que inervan a los músculos y una subsecuente disfunción muscular.

Cuando alguno de los componentes del sistema motor sufre una lesión, el organismo exhibe déficits motores diversos. No obstante, la función motora alterada puede ser recuperada como consecuencia de la plasticidad sináptica. Sin embargo, el grado de recuperación funcional depende de factores diversos tales como el lugar de la lesión, la forma de instalación de la lesión, la edad del individuo al recibir el daño y el ambiente que le rodea, entre otros.

En cuanto al lugar del daño, este puede darse a nivel de estructuras centrales o periféricas. Dado que el presente trabajo aborda a la recuperación funcional posterior a la lesión cortical, se tratarán detalladamente algunos trabajos que estudiaron a la recuperación funcional posterior al daño de corteza motora, mencionando solo algunos otros que han estudiado los fenómenos de reorganización cortical y recuperación funcional posterior a la lesión de estructuras periféricas.

Plasticidad del Sistema Motor.

Una de las técnicas experimentales más utilizadas para evaluar la capacidad plástica del sistema motor, ha sido la remoción cortical de zonas específicas y

la posterior observación de la reorganización cortical y de la recuperación funcional. Estudios diversos: (Boyeson et al., 1994; Brailowsky et al., 1986a, 1987, 1991a; Castro-Alamancos et al., 1992, 1995a; Jones y Schallert, 1992; Nudo et al., 1996b,d) han demostrado la capacidad de reorganización del sistema tanto a nivel conductual, como morfológico y electrofisiológico.

Los estudios conductuales sustentan sus resultados con base en la recuperación funcional que muestran los sujetos después de haber sufrido una remoción cortical y de exhibir el subsecuente déficit conductual, mientras que los estudios anatómicos y electrofisiológicos sustentan sus resultados con base en los cambios que sufren las células nerviosas después de recibir una lesión y que se manifiestan como el rebrote axónico y el desentramamiento de vías o reorganización de mapas corticales. Los mapas corticales motores se establecen por medio de las respuestas motoras evocadas a partir de la estimulación eléctrica intracortical. Esto es, se pasa una corriente eléctrica específica en zonas corticales determinadas y visualmente, o por medio de la palpación muscular o del registro electromiográfico se determina cuáles son las áreas corporales activadas por la estimulación. A partir de los movimientos que evoca la estimulación de cada área cortical se infiere que esa área es la que controla -por medio de sus eferencias- al miembro en el que se observó la respuesta motora. Esta técnica permite entonces, delimitar o marcar cuáles son las áreas corticales que ante umbrales de estimulación específica controlan ciertas zonas corporales.

En los estudios de recuperación funcional, una vez que se ha determinado el área cortical mayormente responsable del control motor de un miembro, se procede a hacer una lesión periférica o central por medio de la cual se desactiva dicha área cortical. El sujeto se muestra entonces incapaz de realizar una tarea motora con el miembro deaferentado por un lapso. Sin embargo al paso del tiempo si el sujeto hace uso de dicho miembro, exhibe una recuperación de la función que es adjudicada a la reorganización cortical. Esta se muestra como un cambio o un conjunto de cambios en la responsividad de ciertas áreas corticales, principalmente en las áreas adyacentes al área cortical desactivada (Castro-Alamancos et al., 1992, 1995a; Kaas, 1991; Merzenich et al., 1983a,b). Esto es, inicialmente las áreas adyacentes a la zona desactivada evocaban respuestas motoras diferentes a las que evocaba el área desactivada, pero posterior a la recuperación de la función se observa que la estimulación eléctrica intracortical de las áreas adyacentes evocan la respuesta motora que inicialmente provocaba el área desactivada.

A partir de estas observaciones, algunos autores (Glees y Cole, 1950; Kaas, 1995) han sugerido que la recuperación de una función motora alterada por una lesión central o periférica es asumida por el tejido cortical adyacente a la zona lesionada, que era la que inicialmente llevaba a cabo la función, mientras que algunos más sugieren que son las áreas corticales motoras del hemisferio intacto o bien estructuras subcorticales las encargadas de la recuperación funcional (Jones y Schallert, 1992, 1994; Juliano et al., 1989; Nudo et al., 1996b).

En 1950 Gleeys y Cole delimitaron el área cortical correspondiente al dedo pulgar de un mono por medio de estimulación eléctrica. Posteriormente, removieron dicha área produciendo parálisis flácida y observaron el curso de la recuperación de los movimientos del dedo pulgar. Una vez que el miembro había recuperado sus funciones completamente, estimularon las áreas aledañas a la zona removida, observando que ello provocaba movimientos del dedo pulgar (cabe mencionar que la estimulación de estas zonas previa remoción cortical, no producía movimientos del miembro en cuestión). Posteriormente, retiraron dichas zonas y observaron una reinstauración de la parálisis flácida con una subsecuente recuperación.

En otros trabajos, el grupo de Nudo (Nudo et al., 1996a,b,c,d) exploró igualmente las consecuencias funcionales y anatómicas de las lesiones corticales, pero estudiando al propio tiempo la influencia de la rehabilitación conductual o reentrenamiento tanto en la recuperación de la función alterada, como en la reorganización cortical.

En un primer estudio, (Nudo et al., 1996d) los experimentadores determinaron la preferencia que un grupo de monos tenía para utilizar ya fuera la mano derecha o izquierda en una tarea que consistía en tomar una pella de comida con la mano. Una vez que se determinó la preferencia por el uso de una de las manos (sin que hubiera un entrenamiento formal) se mapeó el área cortical contralateral que representaba a la mano empleada y se procedió a lesionar (mediante un proceso isquémico) dicha zona, dejándola irresponsiva. Durante las dos primeras semanas post-lesión, los sujetos mostraron déficits importantes para realizar la tarea motora inicial -que requería primordialmente el uso de los dígitos-. Sin embargo en el transcurso de los dos meses siguientes en los que los sujetos no recibieron post-entrenamiento o rehabilitación por medio de la exposición continua a la tarea, los sujetos recuperaron la función mostrando los mismos niveles de ejecución que en línea base (período en el que se determinó la preferencia por el uso de una mano).

Una vez transcurridos tres meses post-lesión, los sujetos fueron sometidos a un segundo mapeo cortical por medio del que se determinó que la irresponsividad de la zona lesionada, correspondiente a los músculos distales: dígitos, muñeca y antebrazo, se había extendido. Esto es, los movimientos inicialmente representados en la zona lesionada (primordialmente movimiento de dígitos) había sufrido una mayor pérdida de territorio cortical, aun cuando los sujetos habían recuperado la función. Los autores concluyeron a partir de estas observaciones que la recuperación de la función tendría que estar dada, en este caso, ya fuera por otras áreas corticales que no fueran las adyacentes a la lesión en el hemisferio ipsilateral, por zonas del hemisferio no lesionado o bien, por áreas subcorticales y sustentan que las áreas adyacentes no sufrieron la reorganización que diera lugar a la recuperación de la función dada la falta de entrenamiento previo y posterior a la lesión. Estos resultados hablan entonces, de un posible funcionamiento "redundante" de las conexiones corticales, en donde el "sobrentrenamiento" de una zona tal como la cortical motora permite que se

fortalezcan vías inicialmente no implicadas en la función y que ante la destrucción de las que normalmente llevan a cabo la función, las inicialmente no implicadas tomen la función.

Estos hallazgos fueron posteriormente avalados por un segundo trabajo en el que se demostró la importancia del entrenamiento conductual para la expresión de vías neurales inicialmente no implicadas en una función. En este trabajo, Nudo y cols. (Nudo et al., 1996c) siguieron la metodología previamente descrita para determinar la preferencia manual de los monos. Una vez que determinaron la preferencia por el uso de una de las manos, mapearon contralateralmente el área cortical que representaba a la porción distal de la extremidad preferida. Los sujetos entonces, fueron asignados a uno de dos grupos: 1) grupo sometido a entrenamiento conductual y 2) grupo control (sin entrenamiento). Después del período de entrenamiento para el grupo 1 y del período sin entrenamiento para el grupo 2, se realizó un segundo mapeo cortical del área inicialmente mapeada. Finalmente, uno de los sujetos del grupo control fue entrenado en una tarea en la que se requería del movimiento del antebrazo y una vez adquirida la tarea, se realizó un mapeo cortical del área inicialmente mapeada.

Los sujetos sometidos a la tarea de tomar la pella mostraron al paso del tiempo mayor facilidad para ejecutar los movimientos que les permitían realizar la tarea y más aun, los movimientos que seguían eran cada vez más estereotipados y empleaban una misma rutina de movimientos para tomar la pella. En estos casos, se observaron cambios corticales de la topografía del movimiento; con respecto al porcentaje total de la zona que representaba corticalmente a los músculos distales de la extremidad posterior se observó un incremento del área digital y un decremento del área correspondiente a la muñeca/antebrazo. De hecho, el incremento del área digital invadió las representaciones iniciales de muñeca/antebrazo y codo/hombro.

El sujeto que fue sometido al entrenamiento del antebrazo también presentó cambios considerables en cuanto a la representación cortical de la extremidad superior. Este caso mostró un decremento en el área cortical correspondiente a los dígitos y el área correspondiente a los movimientos del antebrazo incrementó dentro del área de la extremidad superior.

En el caso de los sujetos control, los mapas corticales se mantuvieron constantes.

Los autores concluyeron entonces, que los cambios de los mapas corticales que se observan después de un entrenamiento conductual pueden deberse a cambios en la eficacia sináptica entre módulos corticales vecinos. Por ejemplo, en la condición de línea base la microestimulación intracortical (MEIC) en una zona particular de la zona cortical motora puede evocar la flexión de dedos, mientras que la MEIC en otra zona puede evocar la extensión de la muñeca. Así, es posible que el uso combinado de la flexión digital y la extensión de la muñeca durante una tarea motora, incremente las conexiones intracorticales entre estos dos módulos. Subsecuentemente, la MEIC puede evocar tanto la flexión digital como la extensión de la muñeca dado que la excitación de uno de los módulos compromete al otro.

En otro estudio similar a los anteriormente descritos, (Castro-Alamancos y Borrel, 1995a) entrenaron a un grupo de ratas en una tarea de palanqueo que implicaba a las extremidades anteriores. Una vez que los sujetos adquirieron la tarea, se realizó un mapeo cortical bilateral por medio del que definieron la zona que controlaba a las extremidades anteriores en cada hemisferio y procedieron a succionarla. Después de la cirugía, los sujetos fueron reexpostos a la tarea y como se esperaba, en un principio fueron incapaces de realizarla, sin embargo con el entrenamiento, los sujetos recuperaron la función. Una vez recuperada la función, se realizó un segundo mapeo cerebral por medio del que observaron que la zona que inicialmente controlaba los movimientos de la extremidad posterior (en cada hemisferio) ahora evocaba movimientos de la extremidad anterior si era estimulada y mas aún, observaron que la succión de esta última área (en cada hemisferio), reinstauraba el déficit motor en los sujetos recuperados. Esta investigación contribuye de manera importante al estudio de la recuperación funcional dado que evidencia la importancia de la reorganización cortical en la recuperación de la función. Sin embargo, dado que las lesiones corticales que se realizaron fueron bilaterales, no tuvieron la oportunidad de estudiar el efectos de la reorganización posterior a la lesión unilateral de la corteza motora y la posible participación del área homóloga contralateral a la lesión en la recuperación, fenómeno que ha sido planteado por otros autores (Jones y Schallert, 1989, 1992, 1994; Juliano et al., 1989).

Dado lo anterior resulta interesante estudiar la importancia de la zona homóloga contralateral al área dañada en la recuperación de la función. Lo anterior a partir de que las zonas homólogas corticales comparten características en cuanto a su arreglo celular, reciben y envían proyecciones de y hacia las mismas estructuras y tienen la misma función en el sistema. Los hemisferios corticales se encuentran unidos por conjuntos de fibras, tales como el cuerpo calloso, cuya función principal es la transmisión de información de un área cortical a su homóloga.

Una forma de estudiar la participación de una área en la recuperación de una función cuando su homóloga ha sido dañada es mediante la sección de las fibras callosas, ya que por medio de ello, se interrumpe la conexión cortical, dejando a cada corteza aislada de su homóloga. Dado que el protocolo de la presente investigación implica a la sección de las fibras callosas como herramienta para estudiar la recuperación funcional en ausencia de la transferencia hemisférica, en el siguiente capítulo se revisarán algunas características y funciones del cuerpo calloso.

La reorganización cortical, que hasta ahora sólo se ha tratado como un fenómeno observado después de la lesión cortical también se ha observado que ocurre después de que el sistema sufre lesiones de tipo periférico, las cuales se producen generalmente seccionando o comprimiendo nervios específicos. Para estudiar los efectos de las lesiones de nervios en la reorganización cortical se han realizado trabajos diversos (Donoghue y Sanes, 1987; Merzenich, 1983a,b; Sanes et al., 1988).

Merzenich et al. (1983a) observaron que la sección de nervios realizada por medio de la desactivación de las eferencias de la mitad de la mano de monos, privaba a un amplio sector lateral de la representación de la mano del área cortical 3b de su fuente normal de activación. Tiempo después, la corteza privada respondía ante la estimulación de la superficie dorsal de la mano y a zonas palmares que tenían preservada la innervación cutánea. Posteriormente, se creaba una nueva organización somatotópica en el área 3b en donde las representaciones de las superficies dorsales de los dedos 1-3 se observaban más grandes en comparación con animales normales y el animal recuperaba la función de la mano. Finalmente, la representación cortical de la mano aparecía igual a la observada previa la lesión nerviosa, lo que demostró que los cambios producidos durante la reorganización pueden ser reversibles al grado que reaparecen las características únicas e individuales del mapa (FIG. 7). Mas aún, aunque el mapa cortical es plástico y cambia después de la lesión de los nervios, la reaparición de la organización específica previa indica que el patrón de conexiones originales persiste y tiende a recurrir (Kaas, 1991).

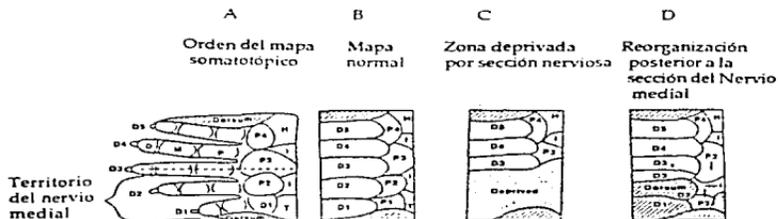


FIGURA 7. Reorganización del área 3B.

Reorganización de la corteza somatosensorial primaria (Área 3B) de monos después de una lesión de nervio medial.

A. Orden del mapa somatotópico. B. Mapa cortical normal. C. Zona cortical deprivada por la sección del nervio. D. Reorganización cortical posterior a la sección del nervio. Obsérvese la reorganización de la representación del dígito 2 (D2) en el dorso de la mano, la reorganización y expansión de la representación del dígito 1 (D1) en el dorso de la mano y zonas correspondientes a las eminencias palmares (P1 y P2). Tomado de Kaas, 1991.

Los efectos de las lesiones periféricas en cuanto a la reorganización cortical también han sido documentadas a partir de estudios en los que se remueven dígitos de las extremidades de mamíferos. El efecto inmediato de

este procedimiento es la profunda desactivación de la corteza correspondiente al dígito en cuestión.

Investigaciones diversas (Kelahan y Doetsch, 1984; Ramusson, 1982) han mostrado que la amputación de dígitos, provoca el silencio cortical de la zona correspondiente al dígito y han referido que después de la amputación de un dígito y la subsecuente desactivación del área cortical correspondiente, hay neuronas en dicha zona que se activan a partir de la estimulación de baja intensidad de los dígitos adyacentes, lo que muestra la reorganización cortical producto de la expansión somatotópica.

Por otro lado, se ha reportado (Juliano et al., 1989) que la remoción de un dígito de la pata delantera en gatos adultos es seguida de una expansión dramática de las representaciones de los dígitos adyacentes en la S-I contralateral cuando se utilizó la técnica de 2-deoxiglucosa que muestra la corteza metabólicamente activa.

La denervación periférica en mamíferos adultos no solo produce reorganización en la somatotopía cortical (S-I, y MI específicamente) pero también altera la expresión de neurotransmisores inhibitorios, principalmente del GABA, lo que sugiere que la reorganización o balanceo de y entre los circuitos inhibitorios y excitatorios juegan un papel fundamental en la recuperación funcional (Castro-Alamancos, 1995a,b; Kaas, 1991).

Los resultados descritos permiten entonces, pensar en la expansión de las representaciones corticales como una manifestación de la plasticidad celular que está involucrada en la recuperación de las funciones, lo cual apoya el postulado que adjudica a áreas inicialmente no implicadas en una función, la tarea de la recuperación una vez que el área inicialmente encargada de realizar la función se ha dañado. Sin embargo, la evidencia que apoya la participación de otras áreas corticales en la recuperación funcional no solo se limita a la expansión del área cortical ipsilateral a la lesión, pues existen estudios que sugieren la participación de las áreas homólogas contralaterales a la lesión (Jones y Schallert, 1992, 1994; Juliano et al., 1989) en la recuperación de la función, lo cual conlleva al interés de continuar los estudios que muestren la participación de uno y otro hemisferio en la recuperación de funciones motoras.

Algunos de los estudios que apoyan la participación del área homóloga contralateral a una lesión motora en la recuperación funcional están relacionados con el fenómeno de rebrote axónico y dendrítico (Jones y Schallert, 1992, 1994).

En un primer estudio, Jones y Schallert (1992) buscaron caracterizar la arborización dendrítica de neuronas piramidales en la corteza homotópica contralateral de ratas unilateralmente lesionadas, dado que en un estudio previo (Jones y Schallert, 1989) se había observado que la lesión unilateral de la representación cortical de la extremidad anterior de ratas provocaba un aumento significativo, pero transitorio, en el grosor del área homotópica contralateral a la lesión.

El estudio (Jones y Schallert, 1992) consistió en lesionar unilateralmente el área representativa de la extremidad anterior de ratas y sacrificar a los sujetos a tiempos diversos post quirúrgicos con el fin de determinar el lapso post lesión de mayor expresión dendrítica y la posible relación entre esta expresión celular y la recuperación de funciones motoras alteradas por la lesión.

En un principio se establecieron una serie de conductas somatosensoriales y motoras -normalmente exhibidas por las ratas- como el parámetro de medición de recuperación motora (Barth et al., 1990). Las conductas motoras podían ejecutarse con un mayor o menor grado de *asimetría*, que se refiere al grado en el que se utiliza una extremidad (en este caso la anterior derecha o izquierda) con respecto a la otra. Los sujetos entonces, fueron filmados -exhibiendo estas conductas- durante el día previo a la lesión cortical y durante los dos días que precedieron al sacrificio.

Los sujetos fueron lesionados y posteriormente sacrificados en días postquirúrgicos diversos. Finalmente, se realizó la observación histológica, por medio de la que se mostró que el mayor incremento de arborización dendrítica había sucedido entre los días 14 y 18 post lesión y que en los días subsiguientes había habido una reducción parcial del número de ramificaciones, que sin embargo, no alcanzaba el nivel basal. Así mismo, se mostró que el máximo incremento de ramificaciones había estado precedido por un incremento en el volumen cortical. Los autores concluyeron así que anatómicamente, la lesión unilateral de la representación cortical de la extremidad anterior de ratas causaba un incremento dependiente de tiempo en la arborización dendrítica de las neuronas de la capa V piramidal en la corteza homotópica contralateral.

Conductualmente, se observó que posterior a la lesión, los sujetos mostraban un desuso de la extremidad impedida (la contralateral a la lesión) y un sobreeso de la extremidad no impedida (la ipsilateral a la lesión). Asimismo, se observó que la mayor severidad en el uso asimétrico de las extremidades estaba precedido y coincidía con el máximo incremento de las ramificaciones, pero que una vez concluido este período, los sujetos mostraban una mayor simetría en el uso de las extremidades.

Los autores concluyeron que el incremento en el volumen cortical observado en el lapso previo a la mayor arborización dendrítica podía ser producto de una respuesta astrocitaria. Esta respuesta a su vez podría ser producto de procesos degenerativos que representen un estado preparatorio al crecimiento de ramificaciones dendríticas, fenómeno que subyace a la recuperación funcional.

Dado que el período de reducción de las ramas dendríticas se asoció con el uso más simétrico de las extremidades y que se sugirió que la reducción de la arborización reflejaba la tendencia de volver a los niveles basales del uso de la extremidad ipsilateral a la lesión, se realizó un segundo experimento (Jones y Schallert, 1994) que tuvo por objetivo, investigar la posibilidad de que las asimetrías inducidas por la lesión contribuyeran a cambiar la arborización dendrítica.

Si después de la lesión cortical unilateral los sujetos exhiben un sobreuso de la extremidad no impedida y un incremento en la arborización dendrítica del área cortical que la controla (la intacta), cabe suponer que existe una relación entre el uso excesivo del miembro y la exuberancia del árbol dendrítico. Para estudiar la relación entre las asimetrías inducidas por la lesión y los cambios en el árbol dendrítico, se restringieron los movimientos de la extremidad ipsilateral a la lesión durante el período en el que se había observado el crecimiento del árbol dendrítico. Los resultados mostraron que la restricción de movimiento de la extremidad ipsilateral a la lesión interfería con el crecimiento del árbol y que en contraste, a los animales a los que se les permitió utilizar las dos extremidades o solo la extremidad ipsilateral a la lesión, mostraron el incremento esperado en el árbol dendrítico.

Este mismo experimento mostró que sujetos intactos forzados a utilizar sólo una de sus extremidades anteriores no presentaban una exuberancia dendrítica cortical contralateral, por lo que se concluyó que ni una lesión, ni el uso asimétrico de una extremidad podían por sí mismas ser responsables de la exuberancia dendrítica y mas aún, que ello dependía de la interacción lesión-conducta. De hecho, se mostró que si el crecimiento dendrítico se bloqueaba, entonces los déficits motores se agravaban, lo que sugirió que el crecimiento neural y/o el uso de la extremidad estaban relacionados con la recuperación funcional posterior al daño cortical.

Finalmente, los autores concluyen que, dado que la exuberancia de arborización dendrítica se observa únicamente cuando se produce una lesión en la corteza opuesta y al propio tiempo se manifiesta un sobre uso del miembro contralateral al sitio de lesión, resulta posible que la lesión cortical inicie un proceso que prepare a la corteza contralateral para presentar una plasticidad neural conductualmente mediada (Jones y Schallert, 1994).

Un evento post-lesión que puede influir en el cambio de la morfología neural es la degeneración terminal de las aferentes transcortales que se originan en el sitio de la lesión. En la corteza motora se encuentra una extensa cantidad de fibras transcortales directas, observándose una mayor densidad de terminaciones callosas en las capas II y III y un menor número en la capa V. Dado que las fibras callosas unen puntos homotópicos, es factible que aún la degeneración terminal modesta en el área de la lesión facilite el crecimiento en las áreas corticales vecinas y/o en los sitios de proyección contralateral por medio de la producción incrementada y la liberación de factores tróficos u otras sustancias útiles para la sinaptogénesis reactiva (Jones y Schallert, 1994).

Una forma de estudiar la posible relación entre la recuperación funcional que se observa después de una lesión cortical y la influencia de cada hemisferio cerebral para su expresión es la observación de la ejecución motora de sujetos a los que se les seccionan las fibras callosas una vez que han sufrido una lesión cortical unilateral y han mostrado las subsecuentes fases de alteración y recuperación funcional.

Dado que el en el presente trabajo se estudió la participación de los hemisferios cerebrales en la recuperación funcional motora posterior a una

sección de cuerpo calloso, en la próxima sección se describirán las características generales de este conjunto de fibras, así como sus funciones principales.

EL CUERPO CALLOSO

Existen en el cerebro tres tipos de conexiones cerebrales: las de asociación, las de proyección y las fibras comisurales.

Las fibras de asociación pueden ser largas y conectar áreas neocorticales distantes, o pueden ser cortas y conectar zonas neocorticales adyacentes. Las fibras de proyección incluyen fibras ascendentes y descendentes. Las primeras, tales como las proyecciones del tálamo, van de estructuras subcorticales a la neocorteza, mientras que las segundas van de la neocorteza al tallo cerebral y a la médula.

Las fibras comisurales unen a los dos hemisferios cerebrales; éstas son la comisura anterior, la comisura hipocámpica y el cuerpo calloso. Las conexiones del cuerpo calloso pueden ser topográficas, es decir, que viajan a puntos idénticos del hemisferio contralateral, pueden tener una distribución terminal cortical difusa, o bien pueden conectar a la corteza con estructuras subcorticales tales como el claustró, el núcleo caudado y el tálamo (Innocenti, 1986). Las proyecciones callosas pueden originarse en distintas capas corticales, dado que su arreglo es de tipo columnar. Sin embargo, la mayor parte de las neuronas callosas han sido encontradas en la capa III.

Organización celular.

Las células más comunes que conforman al cuerpo calloso en prácticamente todas las especies y áreas son las células piramidales, sin embargo, también se pueden encontrar células polimórficas y pirámides invertidas.

El cuerpo calloso de los mamíferos adultos consiste en axones mielinizados y amielínicos, cuyos diámetros varían de .08 a 5 μm . El número de axones que conforman al cuerpo calloso aún es desconocido, pero se ha propuesto que en promedio son 23 millones de fibras (Innocenti, 1986).

Los axones callosos dan lugar a colaterales que ascienden hacia la superficie pial o que corren tangencialmente 500 μm . Otras colaterales se originan en zonas más distales de los axones, probablemente contribuyendo a las proyecciones que van de la capa III a la capa V. Así mismo, se ha probado por medio de técnicas electrofisiológicas y por medio de trazadores, la existencia de neuronas callosas que envían colaterales axónicas a estructuras corticales ipsilaterales y a estructuras subcorticales. De hecho, se ha sugerido que la entrada de información callosa provee a las neuronas corticales con la información proveniente del tálamo que no reciben (o reciben de forma incompleta) (Innocenti, 1986).

Con base en los estudios electrofisiológicos que se han realizado para caracterizar las conexiones callosas, se han generado tres modelos de conectividad callosa, el modelo recíproco, que propone que las neuronas callosas están recíprocamente interconectadas, el modelo homólogo, que

sugiere que las neuronas callosas están interconectadas, pero no recíprocamente y, el modelo heterólogo, que argumenta que las neuronas callosas proyectan a neuronas no callosas.

Los tres modelos anteriormente citados no son excluyentes, mas aún pueden proveer, en conjunto, una caracterización completa de la conectividad callosa.

A partir de estudios con gatos y monos (Segraves e Innocenti, 1985) se ha demostrado que cada área cortical proyecta y recibe conexiones callosas de un conjunto de áreas corticales en las que siempre se incluye el área homotópica. En los roedores, las conexiones callosas son preferentemente homotópicas, aunque también se han descrito algunas conexiones heterotópicas. Asimismo, se ha demostrado que a) la densidad de las conexiones varía y es siempre mayor cuando las fibras se encuentran uniendo áreas homotópicas, b) diferentes neuronas proyectan de un área a diferentes áreas contralaterales, aunque algunas neuronas proyectan con axones bifurcados a más de una área, c) las conexiones son usual, pero no necesariamente recíprocas y, d) las diversas porciones de una misma área pueden estar diferencialmente conectadas.

Anatomía del cuerpo calloso.

Debido a su forma, el cuerpo calloso ha sido subdividido -en la literatura- en cuatro porciones, el rostro y genu, que corresponden a las partes más anteriores, el tronco, que corresponde a la parte central, y el splenium, que corresponde a la sección más posterior (FIG. 8).

Estudios diversos han mostrado que el cuerpo calloso tiene una representación topográfica de las distintas áreas corticales y que existe una especialización asociada a los diferentes segmentos callosos (Clark y Geffen, 1989; Phelps et al., 1991; Sugishita et al., 1995). Aboitiz (1992) reporta que las células del cuerpo calloso tienden a proyectarse hacia las áreas de asociación por medio de axones pequeños y medianos, mientras que axones más grandes y los gigantes se concentran en las regiones callosas que conectan las cortezas visual y somatosensorial.

Funciones del cuerpo calloso.

Las funciones del cuerpo calloso son de distinta naturaleza. Se ha propuesto que este conjunto de fibras es responsable de la integración de la información recibida en cada uno de los hemisferios, de la transferencia e integración interhemisférica de información sensorial y cognitiva, de la interacción entre sistemas sensoriales, de la integración de respuestas intermodales, de la sincronización interhemisférica y también se le han adjudicado funciones mediadoras de la recuperación funcional posterior al daño cerebral.

El cuerpo calloso entonces, es un elemento central para la integración y coordinación interhemisférica, por lo que las repercusiones conductuales de su ausencia (como resultado de una alteración congénita "agénesis callosa") o

sección (como resultado de una intervención quirúrgica) han sido ampliamente estudiadas.

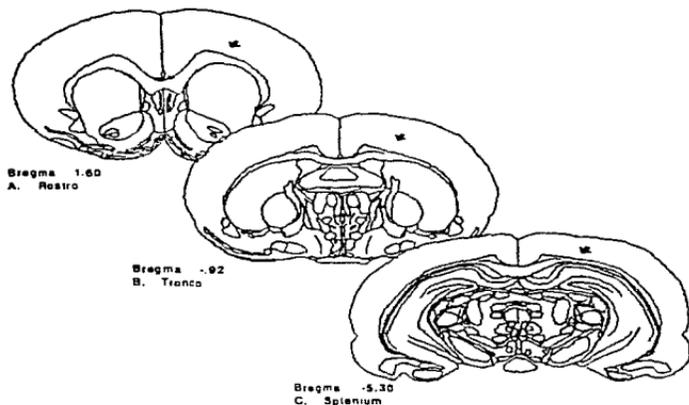


FIGURA 8. Segmentos del cuerpo calloso.

A. Rostro o Genu del cuerpo calloso. B. Tronco del cuerpo calloso. C. Splenium del cuerpo calloso.

Patología callosa.

La sección quirúrgica de cuerpo calloso se ha empleado positivamente como un método para controlar epilepsias intratables. Cuando se seccionan las fibras callosas sin dañar otras áreas del cerebro, se presenta el síndrome de desconexión, también llamado síndrome de las comisuras cerebrales, síndrome del cerebro bisectado o síndrome de desconexión hemisférica, que consiste fundamentalmente en la ausencia de transferencia interhemisférica de la información cuando ésta se presenta unilateralmente.

En 1956, Myers y Sperry realizaron una serie de estudios experimentales con los que concluyeron que posterior a una sección de las fibras del cuerpo calloso y de la comisura anterior, la información visual y táctil lateralizada a un hemisferio no era transferida al hemisferio opuesto, ya que cada hemisferio recibe información predominantemente proveniente de la mitad opuesta del cuerpo, controlando los movimientos de dicha mitad (FIG. 9). Con base en estos experimentos, se realizaron estudios en humanos que

tenían el cerebro escindido como consecuencia quirúrgica, con el fin de observar su ejecución en tareas de diversa índole. Dichas tareas involucraron respuestas relacionadas con el lenguaje, de tipo sensorial, emocional, de tiempos de reacción, de memoria, de atención visual y de orientación espacial entre otras. Para una revisión del tema consulte Zepeda y Brailowsky (1996).

A partir de los resultados obtenidos por algunas de las investigaciones citadas, se concluyó que la sección del cuerpo caloso en humanos provoca síntomas tales como la alexia, afasia, agnosia y apraxia sin que haya un daño directo en la citoarquitectura de las regiones funcionales neocorticales, lo que demuestra la importancia que tiene este sistema de fibras como mecanismo cooperador e integrador de los procesos propios de cada hemisferio cerebral.

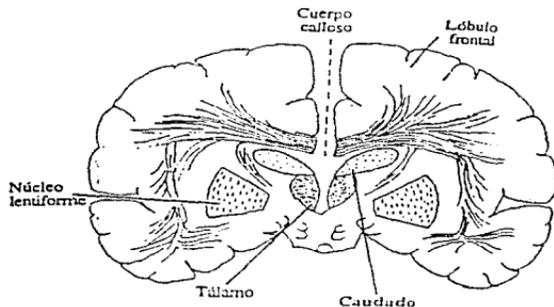


FIGURA 9. Separación interhemisférica.

En cuanto a las consecuencias de la separación interhemisférica en animales tales como la rata, se ha demostrado (Noonan y Axelrod, 1991, 1992) que los sujetos con sección completa de cuerpo caloso aprenden tareas como la de la "respuesta de diferenciación derecha-izquierda" más rápido que los sujetos que tienen las fibras callosas intactas. Estos resultados apoyan la hipótesis que sugiere la participación de las fibras comisurales del cerebro anterior en la confusión derecha-izquierda. Y mas aún, sugieren que el intercambio caloso de información lateral, que contribuye a la confusión derecha-izquierda, ocurre tanto a nivel de procesamiento sensorial, como motor.

Uno de los aspectos más relevantes de estas últimas investigaciones es que demuestran que no siempre un cerebro intacto funciona mejor que uno lesionado, dado que se observó una mejora funcional a partir de un proceso destructivo.

Plasticidad callosa.

Como se mencionó, los trabajos que han reportado las consecuencias conductuales de la ausencia de comunicación interhemisférica, no se han abocado a estudiar únicamente a aquellos pacientes que han sido sometidos a una sección de fibras callosa, sino también a los que congénitamente carecen de las fibras. Estos últimos estudios han mostrado que los individuos con agénesis callosa no presentan el síndrome de desconexión. La ausencia del síndrome en estos pacientes se ha atribuido a la capacidad del cerebro acaloso de utilizar desde el nacimiento y posteriormente, mecanismos de reorganización cerebral (Bogen, 1985; Kolb et al., 1995; Lassonde et al., 1988) o mecanismos compensatorios que involucren principalmente a las fibras ipsilaterales. Así, por ejemplo, se ha observado, postmortem, que el tamaño de la comisura anterior de los pacientes acalosos es más alargado que el normal lo que sugiere una reorganización, dado que en ausencia del cuerpo caloso, la comisura anterior conecta regiones alejadas de la neocorteza que usualmente no une.

Los mismos fenómenos de transmisión inter e intrahemisférica se han observado en pacientes que han sufrido una sección postnatal de las fibras callosas (Lassonde et al., 1990a, 1990b). La hipótesis sugerida para explicar el fenómeno de integración interhemisférica posterior a la sección callosa, se basa en el mecanismo de sinaptogénesis. Actualmente se sabe que la mayoría de las conexiones corticales tienen una etapa de exuberancia y redundancia posterior a la estabilidad sináptica. Así, es posible que existieran conexiones redundantes que se activaran en las comisuras alternativas o vías ipsilaterales y se vieran reforzadas más que eliminadas a fin de reemplazar las funciones normalmente asumidas por la estructura callosa. De hecho, también se ha reportado que la pérdida de aferentes callosas causa una pérdida de sinapsis que es subsecuentemente compensada por un incremento de sinapsis talámicas al espacio vacante (Vaughan y Peters, 1985).

Hasta el momento se han revisado los aspectos generales de la la anatomía, sinaptología, patología y plasticidad callosa, sin embargo, el objetivo de esta sección radica en proporcionar un panorama general que permita comprender el porqué de la supuesta capacidad de un área cortical de asumir las funciones de su homóloga contralateral si esta está dañada. O bien, de comprender los posibles mecanismos asociados a este conjunto de fibras en el proceso de la recuperación funcional. Como se revisó en la sección anterior, algunos grupos que investigan los procesos neurales asociados a la recuperación funcional adjudican a las células del cuerpo caloso la capacidad de iniciar eventos relacionados con la recuperación funcional. En sus estudios, Jones y Schallert (1992, 1994) observa cambios morfológicos corticales

en el área homóloga contralateral a la lesión, que asocia a la recuperación funcional, por lo que sugiere que uno de los eventos post lesión que pueden influir en los cambios a nivel de la morfología de las células es la degeneración de las aferencias transcallosas que se originan en el sitio de la lesión. "La degeneración terminal que ocurre en el área lesionada en las áreas vecinas y/o en los sitios de proyección contralateral, pueden facilitar el crecimiento, por ejemplo, mediante el incremento de producción o liberación de factores tróficos u otras sustancias/sustratos que promuevan la sinaptogénesis reactiva" (Jones y Schaller, 1992).

La importancia del cuerpo caloso como mediador de la recuperación funcional es uno de los elementos centrales del presente trabajo. Así, habiendo revisado los principales mecanismos asociados a la neuroplasticidad, las características generales del sistema motor y cuerpo caloso, se revisarán algunos de los modelos empleados para el estudio de la recuperación funcional motora, así como las principales teorías y mecanismos que intentan explicar la recuperación funcional.

EL DAÑO CEREBRAL Y LA RECUPERACIÓN FUNCIONAL

Definición.

Como se ha revisado hasta ahora, el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos presenta la asombrosa capacidad de reorganizarse después de sufrir una lesión. Las lesiones en este sistema se traducen normalmente en uno en varios déficits conductuales según el área afectada. Los déficits se manifiestan como la incapacidad o dificultad por parte del organismo para realizar tareas específicas relacionadas con la zona lesionada. Sin embargo, se ha observado que las alteraciones funcionales producto de las lesiones cerebrales pueden desaparecer con el tiempo, esto es, el organismo lesionado puede en algunos casos ser capaz de realizar nuevamente la función alterada. Este fenómeno, denominado "recuperación de función" se refiere entonces, a la recuperación de una conducta específica que fue trastornada por una lesión cerebral (Ahlin y Finger, 1988).

Modelos experimentales para el estudio de la recuperación funcional.

El estudio de la recuperación funcional se ha llevado fundamentalmente a partir de trabajos experimentales, esto es, con modelos animales en situaciones controladas de laboratorio. Uno de los animales más empleado para la realización de estos estudios es la rata dado que resulta económicamente sencillo mantenerlo en el laboratorio. Es un animal estable y confiable, tanto conductual como fisiológicamente y por tanto facilita la repetición de las observaciones. Resulta relativamente sencillo practicar en ellas diversas técnicas quirúrgicas y su tiempo de vida (alrededor de tres años) lo hace un buen modelo para realizar estudios de desarrollo ya que permite observar los cambios en el tiempo. Resulta relativamente sencillo condicionarlas y enseñarles tareas tanto sensoriales, como motoras y cognitivas.

Una parte importante de los trabajos de recuperación funcional (específicamente motora) han empleado a la rata como sujeto de estudio, aunque los protocolos conductuales, es decir, las tareas que se han empleado para el estudio del proceso son muy variados.

Evidentemente, cada modelo experimental emplea tareas relacionadas con las estructuras nerviosas, áreas corticales y conductas a estudiar. Sin embargo, dentro del mismo rubro de conductas a estudiar, las tareas que se pueden emplear son muy variables. A continuación se describirán algunos de los modelos empleados para estudiar la recuperación funcional motora posterior a la lesión de corteza motora.

Las tareas motoras más empleadas implican la observación de la actividad general, de la iniciación del movimiento, de movimientos orales, de movimientos de las extremidades en actividades tales como el alcance, la presión de barras, la marcha coordinada y de las conductas de voltear, escalar, caminar, y nadar (Kolb, 1995b; Whishaw et al., 1983) (FIC: 10).

Actualmente está ampliamente documentado que la lesión a las zonas motoras corticales provoca alteraciones en las conductas motoras, por lo que las tareas mencionadas constituyen un buen modelo para el estudio de la recuperación funcional. Ello a partir de que permiten estudiar la ejecución de la misma conducta de forma repetida en el tiempo y caracterizar la naturaleza de la recuperación o compensación conductual.

Las tareas implicadas en el estudio de la actividad motora son de diversos tipos, así las *tareas en campo abierto*¹ y *con ruedas de actividad*² resultan útiles para estudiar la actividad general, pero no son las óptimas para estudiar la recuperación de funciones o miembros específicos.

Otras tareas, como la de la *caja suspendida*³ y la del *callejón*⁴ resultan útiles para evaluar la recuperación de las conductas de escalamiento, y turning respectivamente. La tarea de la caja suspendida permite así mismo, observar conductas catalepticas.

La *tarea del alcance*⁵ se emplea específicamente cuando se desea estudiar la recuperación funcional de las extremidades anteriores y se estudia cuando se lesionan las áreas corticales que inervan dichas extremidades. El empleo de esta tarea no permite detectar a simple vista los cambios en la estrategia motora que emplean a través del tiempo los sujetos.

¹ La tarea de campo abierto consiste en ubicar al sujeto en una caja habitación y en registrar las distancias de desplazamiento, las conductas de búsqueda, la ubicación de donde defeca, y su actividad general.

² La rueda de actividad o rotorod consiste en ubicar al sujeto dentro de una rueda en la que camina.

³ La tarea de la caja suspendida consiste en ubicar a la rata en la superficie de una caja invertida que pende de una cuerda y observar los movimientos de escalamiento hacia abajo que realiza para bajar de la caja en movimiento.

⁴ La tarea del callejón permite observar las habilidades de movimiento de ratas catecolaminérgicamente depletadas, como un modelo de Parkinson. Los sujetos, tratados con fármacos anticolinérgicos presentan incapacidad para detener la conducta de caminata, levántase sobre las paredes del callejón voltearse y salir del callejón.

⁵ La tarea de alcance consiste en la sustracción de objetos (i.e. pelotas de comida) por parte del sujeto, la acción la realiza con las extremidades delanteras.

Las *tareas de Asimetría postural motora* permiten estudiar, en lesiones unilaterales, la compensación conductual llevada a cabo por la extremidad intacta y la recuperación mostrada por la extremidad lesionada.

Las *tareas de caminata* permiten observar las características del movimiento de las extremidades. La actividad de las extremidades puede ser descrita en dos planos, el plano del movimiento que se refiere al cambio en la orientación de un segmento en relación con el segmento siguiente y en el plano del desplazamiento, que se refiere al cambio en el segmento con relación a la gravedad. En general, las tareas de marcha permiten observar elementos sutiles de los movimientos, como su duración y amplitud. La caminata puede ser descrita en términos espaciales, temporales, de duración y en relación al desplazamiento de las cuatro extremidades (Kolb, 1995b; Whishaw et al., 1983). La caminata es una secuencia lateral, diagonalmente pareada que no varía con la rapidez de la locomoción. A medida que la rata camina más rápidamente, la longitud del paso, incrementa.

La conducta de caminata puede ser medida por medio de las huellas que deja la rata sobre una superficie plana⁶, por medio de la fotografía de alta velocidad o por medio de la ejecución en plataformas elevadas.

La tarea de la plataforma o barra elevada permite estudiar la integración y coordinación intraextremidades. Por medio de esta técnica se detectan anomalías en la caminata de sujetos lesionados que no resultan aparentes si los sujetos caminan en superficies planas o en campos abiertos.

El análisis cuidadoso de la caminata en ratas con lesiones de corteza motora muestra una severa dificultad para caminar sobre barras elevadas (Brailowsky et al., 1986a, 1987, 1991a; Goldstein y Davis, 1990, 1990b, 1993, 1995; Maier, 1935). Así, cuando la tarea de la caminata se torna más difícil y los sujetos requieren de dar pasos cuidadosamente y de controlar el equilibrio, estos se muestran impedidos al punto de ser incapaces de realizar cualquier movimiento.

La tarea de la marcha coordinada resulta ser para el presente trabajo, el modelo más adecuado y confiable para explorar el papel de áreas corticales específicas en la recuperación funcional motora dado que ha mostrado ser la más susceptible para detectar las alteraciones funcionales motoras unilaterales.

Resulta importante mencionar que aunque hay tareas especialmente diseñadas para detectar alteraciones motoras específicas, lo óptimo es observar la recuperación funcional posterior al daño por medio de una batería de pruebas que permitan observar la recuperación de una misma conducta y el estado general del sujeto y al mismo tiempo realizar filmaciones por medio de las que se analicen los movimientos del sujeto o realizar técnicas de microestimulación cortical o de proliferación sináptica que permitirán estudiar los cambios conductuales y fisiológicos asociados a la recuperación funcional.

⁶ Las huellas se pueden estudiar engrasando las patas de las ratas para después permitir que caminen sobre papel poligráfico y empolverar las huellas con polvo para marcar huellas digitales.

No obstante las tareas que se empleen para estudiar la recuperación funcional posterior al daño cerebral, la ejecución puede no resultar en una completa reversión de los déficits y puede no ser evidente en todos los casos de daño cerebral, sin embargo, se ha demostrado que en algunos casos, los organismos lesionados son capaces de realizar tareas conductuales con el mismo nivel de ejecución que mostraban antes de sufrir el daño. Las diferencias en las curvas de recuperación mostradas por sujetos que han sufrido daño cerebral se han asociado a variables relacionadas con las características propias del individuo, como es la edad; a características de la lesión misma como son la extensión y forma de instalación de la lesión; a características al medio ambiente que rodea al individuo y al proceso clínico experimentado por el individuo después de sufrir el daño. Estos factores serán revisados a continuación.

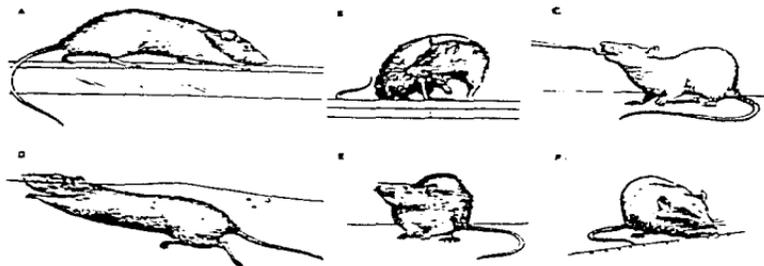


FIGURA 10. Ilustración de tareas conductuales para rata.

A. La tarea de caminata en barras elevadas. B. La tarea de orientación. C. La tarea de chupeteo. D. Tarea de nado. E. La tarea de sostén. F. La tarea de alcance.

Factores que intervienen en la recuperación funcional

El "**momento de la lesión**" o *lesión momentum* se refiere a la edad a la que un individuo sufre una lesión.

A lo largo de la historia se ha mostrado que, en general, la recuperación de una función posterior al daño cerebral puede ser mejor si el accidente ocurre durante las fases tempranas de la infancia. El principio que subyace a este fenómeno, denominado "principio de Kennard" postula que las lesiones cerebrales precoces tienen posteriormente una mejor conservación o recuperación funcional que las lesiones tardías. Margaret Kennard, en 1938 reportó que monos sometidos a lesiones corticales motoras durante la infancia parecían desarrollar habilidades motoras que habían sido permanentemente perdidas por monos que recibieran las mismas lesiones durante la edad adulta. Otros estudios han observado este mismo fenómeno tanto en humanos como en animales (Finger y Wolf, 1988b). En estudios con

humanos se ha reportado que la pérdida previa a los 10 años de los centros del lenguaje en el hemisferio izquierdo puede ser compensada ya sea por el área correspondiente en el hemisferio derecho, o bien, por alguna otra estructura cerebral. Finger (1982b) sugiere que lo anterior se debe a que ambos hemisferios pueden mediar el lenguaje en las fases tempranas de la vida, aunque no en el mismo grado, entonces, a medida que el desarrollo progresa, el hemisferio izquierdo inhibe los mecanismos del lenguaje del derecho.

El hecho de que sujetos jóvenes y maduros que sufren lesiones idénticas muestren distinto grado de recuperación ha sido adjudicado a la capacidad del sistema joven de sufrir una reorganización que se presenta paralela al desarrollo ontogenético y desde el año de 1876 se ha sugerido que esta reorganización puede estar mediada tanto por las áreas aledañas a la lesión, como por el área homóloga contralateral (Slotman, 1876 citado en (Finger y Wolf, 1988b). Sin embargo, la hipótesis de la recuperación funcional paralela al desarrollo ontogenético ha sido puesta en duda a partir de otros trabajos en los que se ha observado que las lesiones muy tempranas de ciertas áreas corticales no evolucionan en una completa compensación conductual (Passingham et al., 1983) y trabajos en los que se ha reportado que la ejecución conductual post lesión en sujetos jóvenes depende del área que se ha lesionado (Goldman, 1974).

La diversidad en los resultados que exploran el factor "edad" en la recuperación funcional ha permitido sugerir que las partes intactas del cerebro podrían garantizar las funciones de la región lesionada cuando los daños conciernen a un tejido inmaduro todavía no especificado desde un punto de vista funcional, en tanto que los déficits serían permanentes cuando la lesión afecta a una región madura ya especificada. Esto es, se ha planteado que el cerebro es más "equipotencial" en las etapas tempranas del desarrollo que en la madurez. Las funciones en el cerebro joven pueden no estar focalmente localizadas, por lo que la redundancia neuronal puede ser el fenómeno que subyace a la recuperación en los individuos jóvenes (Brailowsky, 1996a). Asimismo, se ha sugerido que las lesiones tempranas pueden permitir a las aferentes privadas de sus blancos normales ser redirigidas a áreas intactas anatómica o funcionalmente relacionadas con la dañada, entonces si las nuevas conexiones logran establecerse, el organismo puede tener una ejecución aceptable aunque con deficiencias. Mas aún, el individuo puede desarrollar estrategias conductuales que le permitan sustituir las deficiencias funcionales producto de la lesión y así, adaptarse a su medio ambiente.

La edad entonces, es uno de los elementos propios del individuo que inciden de alguna forma en la recuperación de funciones alteradas por daño cerebral, sin embargo, hay otros elementos que deben ser tomados en cuenta para comprender por qué algunos sujetos muestran una recuperación más rápida o completa que otros.

Resulta lógico suponer que las características de la lesión misma también inciden en el proceso de la recuperación, así se ha planteado la

importancia tanto de la **extensión** que abarque la lesión, como la rapidez con la que esta se instala.

De acuerdo con el postulado de la acción de masas todo el cerebro participa en cada comportamiento, por lo que la lesión de cualquier parte de tejido cortical produce, con respecto a su función, una deficiencia que es proporcional a la cantidad de tejido lesionado (Lashley, 1929) (ver abajo).

Estudios diversos (Bucy et al., 1964; Castro-Alamancos et al., 1992, 1995a; Kolb, 1990; Teitelbaum y Epstein, 1962) han demostrado que entre mayor sea la extensión que abarque una lesión cortical, menor es la recuperación funcional que muestra el individuo. En general, si una lesión remueve un sistema funcional entero, se observa una menor recuperación que en los casos en los que la lesión es parcial (Simons y Finger, 1983).

Un estudio clásico con respecto a las lesiones subtotaes fue el realizado por Teitelbaum y Epstein (1962) en el que reportaron los efectos de la lesión del hipotálamo lateral. Los investigadores observaron que la duración y severidad de la afagia y la adipsia producidas por la lesión de la estructura en cuestión dependían del tamaño de aquella. La expansión del tamaño de una lesión que había producido afagia y adipsia transitorias, reinstauraba el síndrome con la posterior recuperación. A partir de estas observaciones, concluyeron que la recuperación de las conductas de comer y beber dependía del tejido que la rodeaba. Sin embargo, los efectos de las lesiones subtotaes y completas no han sido observadas únicamente a nivel de estructuras centrales, sino también periféricas. Bucy et al. (1964) estudiaron la recuperación funcional de un paciente con el tracto piramidal quirúrgicamente seccionado. Durante las 24 horas posteriores a la cirugía, el paciente mostró hemiplejía flácida completa, pero en el transcurso de 7 meses el paciente fue recuperando la función motora y al séptimo mes había alcanzado el máximo de recuperación siendo capaz de mover sus pies, manos y dedos con ligera dificultad. El estudio postmortem mostró que alrededor de 17% de las fibras del tracto piramidal estaban intactas, por lo que la recuperación se le atribuyó a la capacidad de ese 17% de fibras para realizar la función que antes llevaba a cabo el tracto completo.

A diferencia de las lesiones subtotaes, las lesiones completas se caracterizan por ser más extensas y no dejar una porción significativa de tejido correspondiente al área lesionada. Ambos tipos de lesión, las parciales y las totales, producen déficits conductuales y ante ambas, los organismos muestran una recuperación funcional, sin embargo, ante las lesiones completas se observa una consecuencia conductual crónica del daño que persiste aun después de que el individuo ha recuperado la función.

Las diferencias entre las curvas de recuperación que muestran los sujetos que han sufrido lesiones subtotaes y completas puede explicarse a partir del postulado de Acción de masas propuesto por Karl Lashley, ya que indica que una deficiencia es proporcional a la cantidad de tejido lesionado y que cada parte de un área dada es capaz de codificar o producir el comportamiento que normalmente está controlado por el área entera con lo

que el daño en una zona particular es compensado por el área intacta remanente (Kolb, 1990).

Las **lesiones** entonces, pueden ser parciales o totales, pero también pueden ser **únicas o seriales**. Las lesiones únicas se producen en un solo momento, mientras que las lesiones seriales ocurren o se realizan paulatinamente o en períodos separados por el tiempo. Existe evidencia que muestra que las lesiones seriales permiten una mejor recuperación que las lesiones que se producen en un solo momento aunque ambas abarquen la misma extensión. En los modelos experimentales, este tipo de lesión se utiliza para simular las lesiones progresivas en el humano y proveen un modelo ideal para investigar la correlación recuperación-plasticidad.

Las observaciones que apuntan a la extensión y forma de instalación de la lesión, como variables asociadas a la recuperación funcional fueron formalmente realizadas por John Hughlings Jackson (1879, 1894) citado en (Stein et al., 1983), quien concluyó que el producto de "masa x velocidad" ("mv") debía ser considerado en cualquier intento por comprender los efectos de las lesiones cerebrales.

La relevancia de la forma de instalación de la lesión para la recuperación funcional ha sido reportada en trabajos diversos.

Uno de los primeros estudios de lesiones seriales fue el realizado por John Adametz, quien utilizaba gatos adultos para determinar qué áreas del cerebro controlaban el alertamiento y la reacción de despertar, pensando que estas se localizaban en el tallo cerebral. Adametz observó que si removía la formación reticular en un solo paso, todos los animales caían en coma y eventualmente morían. Sin embargo, si el neurocirujano dejaba un intervalo de 1-3 semanas entre una lesión y otra de dicha estructura, los animales mostraban períodos de sueño-vigilia, apareamiento y alimentación normales.

En otro estudio, Bieber y Fulton en (Finger y Almlí, 1988a) encontraron que monos a los que se les lesionaban las áreas corticales 4 y 6 (zonas motoras de Brodman) con una diferencia entre cirugías de 2 a 3 semanas, se mostraban tan impedidos como aquellos sujetos que se sometían a una lesión simultánea de las mismas áreas corticales. Pero se encontró que los sujetos tenían mayor grado de fuerza voluntaria si la misma lesión se practicaba en dos etapas separándolas entre sí por al menos 1 mes.

El estudio del fenómeno de recuperación en lesiones seriales y lesiones únicas, sin embargo, ha arrojado resultados diversos, por lo que aun no se conocen bien los mecanismos que influyen en la recuperación posterior a uno u otro tipo de lesión. En ambos casos se ha planteado que el proceso de recuperación puede estar relacionado con la participación de estructuras subcorticales y con la reorganización neural de las áreas aledañas a la lesión como una respuesta a la experiencia ambiental y del entrenamiento interquirúrgico. En estudios diversos se han reportado tanto la importancia del entrenamiento conductual interquirúrgico, como el efecto positivo de la experiencia previa a una lesión cerebral y los efectos del ambiente enriquecido en la recuperación funcional de individuos neurologicamente dañados (Castro-Alamanos et al., 1992, 1995a; Nudo et al., 1996a,b,c,d).

En cuanto a los efectos del **entrenamiento conductual**, existe evidencia que indica que la recuperación funcional posterior a la lesión cortical inducida por entrenamiento está mediada por cambios morfológicos a nivel de las neuronas. Esto ha sido reportado por diferentes grupos. Como se mencionó anteriormente, a principios de 1990, Jones y Schallert (Jones y Schallert, 1992, 1994) trabajando con ratas, reportaron que después de realizar lesiones electrolíticas unilaterales en el área cortical motora que inerva a la extremidad anterior contralateral, se observaba un decremento en el uso de la extremidad lesionada y un incremento en el uso de la extremidad intacta aunados a un incremento en la arborización dendrítica de la corteza somatomotora intacta (la contralateral a la lesionada). El período de mayor arborización coincidía con el período en el que los sujetos mostraban mayor asimetría conductual. Después de este período, se observó un proceso de eliminación de los procesos dendríticos que se asoció a un uso más simétrico de las extremidades. Asimismo, observaron que si se bloqueaba el proceso de arborización, restringiendo el uso de la extremidad intacta, entonces los impedimentos sensoriomotores eran más notables. Y más aún, que la restricción del uso de la extremidad impedida durante el período de eliminación dendrítica, no bloqueaba el proceso de eliminación dendrítica. Los resultados obtenidos entonces, evidenciaron la presencia de un período posterior a la lesión cortical durante el que ocurren cambios estructurales neurales en presencia de una demanda conductual adecuada, así como los cambios fisiológicos que se dan en respuesta del entrenamiento conductual.

Un segundo grupo que ha reportado la importancia del entrenamiento conductual o rehabilitación en la recuperación funcional como un proceso neuralmente mediado, es el de Nudo (Nudo y cols. 1996a,b,c,d). Este grupo estudió, por medio de microestimulación intracortical la recuperación funcional motora en monos después de producir un infarto unilateral en la corteza motora. Previo a la lesión, se mapeó el área que inervaba una de las extremidades superiores, se sometió a los sujetos a un entrenamiento motor que implicaba el uso de la extremidad contralateral al área mapeada, se lesionó unilateralmente la corteza motora, se sometió a los sujetos a un proceso de reentrenamiento (rehabilitación) y se realizó un segundo mapeo cerebral. Los resultados de este estudio muestran que los sujetos sufrieron una reorganización neural en las áreas adyacentes a la zona lesionada y a dicha reorganización se le adjudicó la subsecuente recuperación funcional, dado que la estimulación de estas zonas -que inicialmente no evocaban movimientos de la extremidad superior- lo hacían después del reentrenamiento. Mas aún, observaron que la restricción en el uso de la extremidad intacta en monos lesionados que no recibieron reentrenamiento, se reflejaba en un decremento de la zona cortical adyacente al área lesionada. Estos resultados concuerdan con observaciones anteriores en las que se demostró que el no someter a sujetos lesionados a un período de reentrenamiento post-lesión resultaba en un decremento de las áreas corticales que rodean a la zona de lesión (Nudo et al., 1996d).

Estos estudios sugieren que la rehabilitación conductual, en este caso motora, previene la pérdida de tejido intacto que rodea a la lesión y que la experiencia post lesión juega un papel importante en la subsecuente reorganización fisiológica que ocurre de forma inevitable en el tejido adyacente intacto.

Los estudios anteriormente descritos, evidencian entonces que la terapia de rehabilitación promueve la reorganización neural y que esta puede estar mediando la recuperación funcional que se observa después de que el sistema ha sufrido una lesión cortical. Sin embargo, estos mismos procesos de reorganización pueden ser quienes subyazcan a las diferencias observadas entre las curvas de recuperación de individuos con lesiones únicas y seriales. Así, en el caso de las lesiones seriales o progresivas (en el caso de patologías tales como los tumores) los procesos de reorganización neural que se van dando como respuesta a la lesión, pueden ser quienes medien también la reorganización conductual que hará que estos sujetos presenten alteraciones funcionales más discretas que las que presentan los individuos que sufren lesiones únicas y/o completas.

Hasta ahora se ha tratado la influencia del entrenamiento conductual específico posterior a una lesión cerebral en la recuperación funcional. Sin embargo también se ha demostrado que el entrenamiento entre las cirugías o la estimulación mediante un ambiente rico, pueden producir efectos benéficos, aun cuando el adiestramiento y la estimulación no sean específicos; una estimulación auditiva, por ejemplo, puede facilitar la recuperación de funciones visuales y mas aún, el someter a sujetos intactos a un ambiente enriquecido, promueve que recuperen más rápido y mejor si posteriormente sufren una lesión cerebral (Rosenzweig, 1996b). Lo anterior se ha investigado fundamentalmente a partir de experimentos en los que los que se somete a individuos lesionados a ambientes enriquecidos antes y después de sufrir una lesión y se ha observado que ello puede fungir como un factor de protección. El planteamiento que se ha formulado para explicar la influencia del "enriquecimiento ambiental no específico" en la recuperación funcional es que este puede estar afectando a un factor general o a un conjunto de factores específicos que pueden estar relacionados a la 'capacidad general de adaptación' del organismo; i.e., su capacidad para responder apropiadamente a, y en conjunto, con una variedad de situaciones y problemas de naturaleza general (citado en Finger y Stein, 1982a). Así, la capacidad de los sujetos de ejecutar una tarea específica después de que el área cortical encargada de llevarla a cabo ha sido lesionada, permite sugerir que los organismos utilizan simultáneamente diversos sistemas sensoriales para llevar a cabo una tarea, entonces, los sujetos lesionados que han sido criados en ambientes enriquecidos pueden cambiar estrategias y utilizar pistas sensoriales de forma más precisa que los animales que han crecido aislados. Esto es, tienen la capacidad de recuperar las funciones perdidas por daño cerebral a través de una sustitución sensorial (Finger y Stein, 1982a).

Complementario a las observaciones conductuales, se han encontrado cambios a nivel neuroquímico en ratas normales que se someten a ambientes enriquecidos y que corroboran el postulado de sustitución sensorial. Se ha

descrito que en el sistema nervioso de dichas ratas se encuentran neuronas de dimensiones mayores con una arborización dendrítica más densa y más colaterales axónicas, un volumen mitocondrial aumentado, más sinapsis por neurona y sinapsis más grandes, que las de los sujetos que han sido criados en ambientes pobres (Brailowsky et al., 1992).

Por el momento, resulta complicado traspasar las observaciones de la investigación básica a la población clínica, sin embargo, los resultados obtenidos a través de los trabajos citados, proveen un marco más amplio sobre el fenómeno de recuperación funcional que permite sugerir las estrategias adecuadas para facilitar el proceso de recuperación en pacientes neurológicamente dañados.

Al abordar el tema de las estrategias clínicas a seguir para el tratamiento de pacientes neurológicamente dañados, se deben tener presentes tanto las aproximaciones conductuales como las farmacológicas. Esto es, el tratamiento que se le da a un paciente que ha sufrido de daño cerebral, depende de las características del paciente y de las características de la lesión misma. Hasta ahora se ha tratado brevemente sobre la importancia de la rehabilitación conductual en el proceso de recuperación funcional, por lo que se ahondará en este punto y se revisará brevemente la importancia de las terapias farmacológicas en la recuperación funcional.

En cuanto a las características de la lesión que deben ser tomadas en consideración al plantear una terapia tanto conductual, como farmacológica, se deben tener presentes la forma de instalación del proceso patológico o lesión, el tamaño y región que abarca la lesión y la rapidez con la que se instala el proceso de lesión. El tomar estos factores en cuenta permitirán predecir las consecuencias conductuales de la lesión y entonces plantear las alternativas de intervención óptimas para cada caso. Steinbuechel y Poppel (1993) propone que las lesiones pueden resultar, según sus características, en la pérdida *parcial* de un área determinada que representa una o varias funciones, en la pérdida *completa* de un área determinada que representa una o varias funciones particulares, en la reducción de la *activación* de todas las áreas funcionales circunscritas a un área que representa funciones particulares, en la alteración de la interacción entre diferentes áreas que representan funciones particulares o, en la combinación de las tres anteriores. Esta clasificación permite sugerir la aplicación de diferentes dominios de rehabilitación que se aplican a partir de las consecuencias de la lesión. Estos dominios son, la *restitución* de la función posterior a la lesión parcial de áreas específicas o de programas neurales (funciones elementales), la *sustitución* de la función posterior a la lesión completa de un área específica o de programas neurales, la *activación* de la función después de la reducción de la actividad neural en un área específica y, la *integración* de funciones que se aplica cuando la interacción o relación entre módulos es deficiente.

Para cada uno de los dominios terapéuticos -restitución, sustitución, activación e integración- se deben plantear diversas estrategias. Así, para la restitución de la función se puede pensar en un entrenamiento funcional específico; en cuanto a la sustitución de la función, el proveer estrategias

conductuales alternativas para compensar la pérdida funcional completa puede resultar efectivo. Para la activación, resulta conveniente aplicar terapias farmacológicas o de modificación conductual y, para la integración de la función, la aplicación de terapias farmacológicas y el empleo de programas específicos de entrenamiento pueden resultar lo más conveniente. Evidentemente, las diferentes estrategias suelen combinarse debido a que las lesiones, usualmente, afectan diversas estructuras y sus respectivos mecanismos. Esto es, las terapias deben ser complementarias y no excluyentes. La importancia de plantear diversas técnicas de rehabilitación como un medio para promover la recuperación funcional radica en los cambios a nivel neural que estas suscitan. Los conceptos neurobiológicos de la rehabilitación serán entonces tratados en la sección correspondiente a las teorías de recuperación funcional dada la importancia de comprender no solo como se observa o se genera la recuperación funcional (en cuyo caso se hablaría de la aproximación conductual o fisiológica respectivamente) sino de comprender la relación entre los fenómenos de neuroplasticidad y su manifestación conductual.

En cuanto a las **terapias farmacológicas**, avances recientes en la neurofarmacología clínica han mostrado la posibilidad de suministrar tratamientos farmacológicos que promuevan la rehabilitación de los pacientes con daño cerebral. Dichos tratamientos pueden tener como objetivo aliviar síntomas específicos, mejorar el funcionamiento de ciertas áreas, disminuir los déficits y promover el proceso de recuperación funcional (Brailowsky, 1980, 1987, 1991, 1995, 1996b; Gualtieri, 1988).

Dado que los tratamientos farmacológicos varían dependiendo de las características del sujeto, del entorno ambiental del sujeto y del tipo y momento de la lesión, la intervención debe estar dirigida a los elementos centrales del daño.

Los diferentes fármacos utilizados para el tratamiento de lesiones cerebral actúan a diferentes niveles de las células nerviosas, así por ejemplo, inciden en el metabolismo de los neurotransmisores, en la comunicación directa entre las neuronas (promoviendo la inhibición o excitación neural) y en la interacción entre neurotransmisores (sustancias que actúan como agonistas o antagonistas).

Distintos grupos de trabajo han investigado la administración de fármacos diversos a nivel experimental y clínico y a partir de sus observaciones se han planteado tratamientos específicos que dependen de las características de los sujetos y de sus lesiones. Así por ejemplo, se han reportado efectos favorables en la recuperación funcional posterior a la administración de agentes colinérgicos, estimulantes, hipnóticos y tranquilizantes y neuroreguladores entre otros (Brailowsky y Knight, 1987; Feeney et al., 1993).

Los fármacos anteriormente citados, de acción central, deben sus efectos a la interacción con sitios específicos de la célula, a sus propiedades físico-químicas y al momento en el que la interacción tiene lugar.

El estudio de los aspectos neurofarmacológicos de la plasticidad cerebral resulta relevante en cuanto al desarrollo de tratamientos que promuevan la recuperación de los pacientes con daño cerebral, sin embargo, resulta de suma importancia enfatizar en el papel que juegan las expectativas y motivación del sujeto en su recuperación, ya que un tratamiento farmacológico adecuado en conjunto con un marco ambiental rico y la terapia conductual apropiada, facilitarán la pronta recuperación física y emocional del paciente.

Teorías de la Recuperación Funcional.

La sección anterior abordó algunas de las manipulaciones o tratamientos que han sido propuestos como promotores de la recuperación funcional posterior al daño cerebral, sin embargo resulta importante examinar los principios teóricos que explican la capacidad del sistema nervioso para reestablecer sus funciones.

A partir de la teoría frenológica, que propone la localización de las distintas funciones en áreas específicas del cerebro, surgieron teorías que buscaron explicar la recuperación funcional. Ellas fueron la teoría de la "jerarquía funcional" y la "teoría de la sustitución" entre otras.

La *teoría de la jerarquía funcional*, propuesta por Hughlings Jackson, supone que el sistema nervioso central está organizado jerárquicamente y establece niveles de las funciones del sistema nervioso proponiendo que cada función puede estar representada en varios niveles en donde los niveles inferiores son controlados por los superiores por medio de mecanismos desarrollados en el curso de la ontogenia.

Este postulado implica un *principio de compensación*, ya que supone que las funciones de las áreas lesionadas superiores serán asumidas total o parcialmente por los niveles inferiores. De hecho, la teoría de la compensación indica que debe ocurrir un cambio en los elementos remanentes de un sistema para permitir la ejecución adecuada de todo el sistema, asumiendo que inicialmente dichos elementos son incapaces de dirigir la función de todo el sistema (Brailowsky y Piña, 1991b).

La *teoría de la sustitución*, propuesta por Munk en 1881, postula que si cada área cortical posee una función en particular, cualquier lesión en áreas específicas del sistema nervioso generará la pérdida irreversible de la función. Establece sin embargo que la recuperación funcional permite a las estructuras intactas, originalmente no implicadas, restaurar la función del área afectada (Brailowsky y Piña, 1991b).

Estas dos teorías como se mencionó son de tipo localizacionista, es decir, que tienen como fundamento que cada área del cerebro tiene una función localizable citoarquitectónicamente. Ellas perdieron fuerza a partir de que se realizaron los mapeos corticales y se descubrieron las áreas de asociación, de que apareció el concepto neurofisiológico de la función integrativa del sistema nervioso y de que apareció la teoría de la Gestalt.

Entonces se impusieron las teorías globalistas, que partían de la suposición de que el cerebro funcionaba como un todo integral.

A partir del surgimiento de las técnicas para el estudio del sistema nervioso y del estudio de la recuperación funcional como una manifestación de la neuroplasticidad, se abordó a la teoría de la *sustitución* con un nuevo enfoque por medio del que se intentaron explicar los mecanismos fisiológicos implicados en la recuperación.

Esta nueva concepción de la sustitución funcional postula que ella se manifiesta si la *restitución* de la función no es posible debido a la pérdida completa de las áreas normalmente encargadas de controlar una función. Para que la sustitución aparezca, se requiere entonces de la remanencia post lesión de alguna área relacionada con el control de la función. La sustitución se refiere así, a las nuevas estrategias conductuales que reemplazarán a la función original con una alternativa conductual útil (Steinbuechel y Poppel, 1993). Los mecanismos neurales implicados en la sustitución serían similares a los de las conductas condicionadas. Así, si se establece un reflejo condicionado, las funciones previamente no conectadas representadas en diversas áreas del cerebro se conectan para dar lugar a una nueva categoría conductual.

Este mecanismo aun no está comprobado, pero resulta un modelo interesante para explicar los fenómenos neurales que median la recuperación funcional en los casos de lesión única y lesión total.

La *restitución* por su parte, resulta posible cuando la representación funcional es *redundante*, es decir, cuando una misma función está representada en diversas áreas del sistema. La redundancia se establece durante el desarrollo; en este período hay un excedente de contactos sinápticos y solo una parte de estos contactos permanecen estables en el sistema. Sin embargo, a lo largo de la vida, puede permanecer una base estructural potencialmente operativa para la redundancia (Steinbuechel y Poppel, 1993). Así, después de una lesión local, las áreas adyacentes que forman parte de un módulo funcional y que no fueron afectadas por la lesión, se pueden activar con el fin de mejorar la competencia funcional parcialmente perdida (Almli y Finger, 1988); la competencia funcional incrementada puede ser posible a partir del incremento en la eficacia de la actividad sináptica de las células del tejido remanente.

La redundancia funcional a su vez implica una representación funcional *vicaria*, es decir una representación funcional múltiple.

Aunque la *vicarianza* no supone una reorganización radical de zonas no dañadas, se parte de la suposición de que hay funciones que se localizan en áreas específicas del cerebro y de que la relocalización de una función en una nueva área del cerebro, requeriría de la reorganización de la estructura anatómica posterior a la lesión o del desmascaramiento de vías latentes en aquellas regiones que se suponga que median distintos aspectos de la conducta (Slavin et al., 1988). La vicarianza entonces, sugiere a la recuperación funcional como la expresión de capacidades latentes que permiten a estructuras sanas

controlar las funciones de otros sistemas que naturalmente no ejercían dichas funciones (Brailowsky y Piña, 1991b).

Los conceptos que hasta el momento se han tratado -sustitución, restitución, vicarianza y redundancia- comparten algunas características: todos implican cambios relacionados con la morfología y fisiología celular y todos tienen como base de sustento el concepto de *equipotencialidad*, que se refiere a "la capacidad de zonas intactas funcionales de poder llevar a cabo, con o sin reducción en su eficiencia, las funciones perdidas por la destrucción de otra área" (Kolb y Whishaw, 1988). Esta teoría, desarrollada por Lashley (1929) postula que la corteza cerebral funciona como un todo indiferenciado en el que la pérdida y el grado de permanencia temporal de una función dependen de la extensión de la masa cerebral destruida. Sin embargo, también se ha postulado que la recuperación funcional depende de procesos que no impliquen cambios propiamente morfológicos o fisiológicos a nivel de la célula, sino de procesos generales como el de la *disquisis*. La *disquisis*, término descrito por von Monakow en 1914, describe los efectos transitorios de una lesión que aparecen en regiones distantes del sitio primario de daño (Brailowsky y Piña, 1991b) y propone que la deficiencia de una función desaparece pasivamente en el momento en el que las estructuras relacionadas con el área lesionada se recuperan del choque, y que la recuperación de la conducta puede estar relacionada con la extensión del choque neural y con la velocidad con la cual se disipa (Glassman y Smith, 1988; Stein et al., 1983). La pérdida de una función después de un daño en el cerebro depende de dos sucesos: primero, el daño destruye neuronas, y como estas no son reemplazadas, los impedimentos que resultan de esta pérdida son irreversibles. Segundo, la destrucción de las células nerviosas altera la excitabilidad de las neuronas que normalmente reciben entradas desde las células dañadas. La *disquisis* supone que este efecto transináptico causado por el daño es reversible, recuperándose las funciones asociadas conforme la excitabilidad de las neuronas denervadas regresa a la normalidad (Brailowsky et al., 1991a).

El fenómeno de *disquisis*, junto con el de la *asinapsia funcional*, que propone que la inactivación temporal de zonas intactas conectadas por el área lesionada se debe a una inhibición activa, por medio de neurotransmisores, en estructuras cercanas o lejanas a la lesión dieron lugar al surgimiento de las primeras terapias farmacológicas postoperatorias, consistentes en la administración de fármacos que desinhibieran las estructuras sanas, acelerando el proceso de recuperación funcional (Brailowsky, 1980, 1991a).

Hasta ahora se han revisado algunos de los principios fisiológicos y conductuales que se han postulado como los responsables de la recuperación funcional y se ha hablado de la influencia de los factores externos al organismo en el proceso de la recuperación funcional. El proceso de recuperación funcional entonces, debe ser considerado de forma global, es decir, tomando en cuenta las características biológicas y el contexto ambiental,

e histórico del organismo, ya que ello permitirá al clínico diseñar los tratamientos que contribuyan a la pronta y óptima recuperación del paciente neurológicamente dañado.

Teorías	Mecanismos
Redundancia Reserva funcional Sustitución	Rebote regenerativo Sinaptogénesis reactiva Hiperactividad presináptica
Compensación	Aferentes silentes (desenmascaramiento)
Diasquisis Restitución Vicarianza	Desinhibición remota Activación de colaterales Activación remota

Tabla 1. Plasticidad cerebral posterior a una lesión: Teorías y mecanismos propuestos. Estos mecanismos pueden corresponder a una o más de las teorías listadas. Modificado de Brailowsky, 1986b.

La evidencia que existe acerca de la plasticidad morfológica y de la recuperación funcional ha permitido asumir que este último fenómeno está mediado por la plasticidad cerebral, sin embargo, esta conclusión representa solo el desencadenante de una serie de preguntas relacionadas. Así por ejemplo, se ha cuestionado la importancia de estructuras específicas para la recuperación de funciones que se alterado debido al daño de otras zonas. Como se ha revisado a lo largo del trabajo, la plasticidad puede ser tanto sensorial como motora y las alteraciones estructurales que se han asociado a la recuperación funcional posterior al daño han sido reportadas en diversos trabajos. De aquí el interés del presente trabajo por estudiar la participación de la comunicación interhemisférica en las recuperación funcional motora que se observa posterior a la lesión unilateral de corteza motora.

TRABAJO EXPERIMENTAL

La rata siempre tiene la razón.

Simón Brailowsky

TRABAJO EXPERIMENTAL

Planteamiento del problema

Dada la evidencia que apunta hacia la participación de áreas corticales diversas en la recuperación de funciones motoras alteradas por una lesión cortical, surge el interés por evaluar el papel de los hemisferios ipsilateral y contralateral a una lesión de corteza motora en la recuperación de una tarea de marcha coordinada en ratas.

Objetivos

1. Estudiar la manifestación de la recuperación motora utilizando un modelo de hemiplejía producida por la aspiración unilateral de la corteza motora de ratas previamente entrenadas en una tarea de marcha coordinada.
2. Evaluar las consecuencias conductuales de la sección del cuerpo caloso.
3. Investigar las consecuencias conductuales de la separación interhemisférica en sujetos recuperados de una lesión unilateral de corteza motora.

Hipótesis

- Si la corteza motora participa en la función de la marcha coordinada, entonces la lesión unilateral de la esta estructura provocará alteraciones en dicha función.
- Si el cuerpo caloso no participa en la función de la marcha coordinada, entonces la sección de este conjunto de fibras no provocará alteraciones detectables en dicha función en sujetos con corteza motora intacta.
- Si el hemisferio intacto participa en la recuperación funcional de ratas hemipléjicas, entonces la sección de cuerpo caloso provocará alteraciones funcionales en sujetos recuperados de una lesión unilateral de corteza motora.

MÉTODO Y MATERIALES

Sujetos

Se emplearon 31 ratas macho cepa Wistar con un peso inicial de 250 a 270 gramos (unidad de bioterio del IFICE de la UNAM). Los animales fueron alojados en grupos de 5 en cajas de acrílico. Tuvieron libre acceso a agua y alimento y estuvieron sometidos a un ciclo luz-obscuridad 12:12. Las evaluaciones de la tarea se realizaron durante el periodo de luz.

Aparatos

El entrenamiento conductual se llevó a cabo en una barra de madera cuyas medidas son 2 m. de largo x 2.5 cm. de ancho x 45 cm. de alto, a 45 cm. de altura sobre la superficie de la mesa. La barra se colocaba en una plataforma de observación de 2.50 m. de largo x 1.50 m. de ancho que se encontraba a 60 cm. del piso. La barra estaba dividida a lo largo (con marcas gráficas) en cuatro cuartos, para refinar la calificación conductual (FIG. 11).

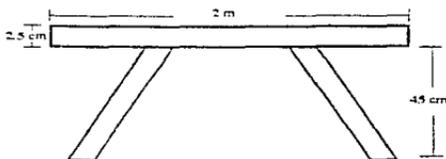


FIGURA 11. Instrumento empleado para calificar la conducta motora. Barra elevada de medidas 2.5 cm. de ancho x 2.5 cm. de alto, 2 m. de largo y 45 cm. de alto del tripié.

Procedimiento

Para medir la ejecución motora, se escogió una prueba que requiere de control motor coordinado, que permite detectar déficits en la marcha coordinada (ver abajo). Esta fue la prueba de la barra descrita por Brailowsky y cols. (1986a), que resulta de la modificación de la planteada inicialmente por Maier (1935) (FIG. 12 y 13).

DESCRIPCION	ESCALA	CALIFICACION TOTAL (suma)
Inclina el cuerpo	6	6 - 24
Abrase el cuerpo y cinturadas	3	3 - 12
Aprove la pata en la superficie vertical de la barra.	4	4 - 16
Aprove la pata en la cruce de la superficie horizontal.	3	3 - 12
Aprove la pata en la superficie horizontal y vertical y el o ganchos y el apoyo de la mano en la barra.	2	2 - 8
Mantene 1 vez por cuerpo.	1	1 - 4
sin tener apertencia	0	0

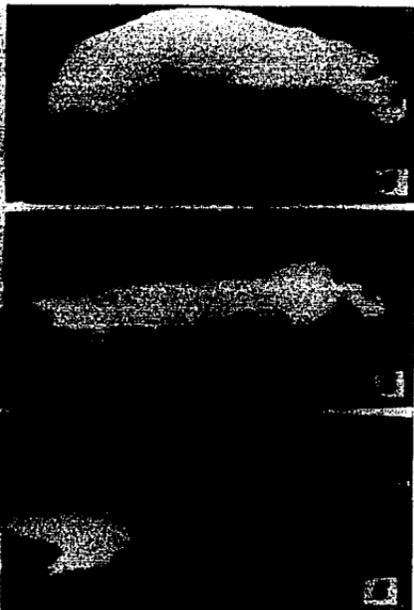



FIGURA 12 y 13. Cuantificación conductual.
Escala empleada para la cuantificación conductual motora (las conductas 1 y 2 no se muestran dado que no son aparentes en fotografía)

El período de experimentación constó de 47 días para cada grupo (FIG. 14), habiendo entre grupo y grupo un día de desfasamiento⁷. En dicho período los sujetos fueron sometidos a 4 fases experimentales:

1. Habitación

Consistió en el registro de peso y la manipulación de cada sujeto por 3 minutos durante dos días consecutivos.

Al tercer día se colocó a cada sujeto en un extremo de una barra de 1m. y se le dejó que la recorriera hasta el extremo opuesto, donde se encontraba su caja habitación, y donde debía descender. Cada sujeto cumplió con este ensayo dos veces.

Al cuarto día los sujetos realizaron el mismo ensayo una vez en la barra de 1m. y una vez en la barra de 2m.

Al quinto día realizaron el mismo ensayo dos veces en la barra de 2m.

A aquellos sujetos que mostraban conductas de estrés tales como temblar, chillar, orinar y defecar al ser colocados en el inicio de la barra se les separaba de la barra y se colocaban a una menor distancia de la caja meta, haciendo la distancia más grande en cada ensayo, hasta que el sujeto fuera capaz de recorrer la barra desde el inicio.

2. Entrenamiento

En esta fase, que constó de 7 días, cada sujeto recorrió la barra de 2m. por tres ocasiones diariamente y dependiendo de cada una de las ejecuciones se otorgó una calificación. La calificación de la ejecución por día correspondió al promedio de los tres recorridos.

Este período constituyó la línea base de la ejecución de los sujetos.

Una vez finalizada esta fase (al octavo día), se llevaron a cabo las cirugías de aspiración y aspiración sham.

3. Recuperación

Esta fase inició al día siguiente de la cirugía. Tuvo una duración de 20 días y consistió en el recorrido diario de la barra de 2m. por parte de los sujetos por tres ocasiones, otorgándose una calificación por cada ensayo y obteniéndose el promedio por día de los tres ensayos.

Un día después de finalizada esta fase, se realizaron las cirugías de callosotomía y callosotomía sham.

4. Mantenimiento

Esta fase tuvo una duración de 15 días y fue idéntica a las dos anteriores.

Cabe señalar que además de otorgar una calificación a cada ensayo realizado por cada sujeto, también se registraron el tiempo de recorrido de la barra en cada ensayo y el peso de cada sujeto diariamente.

⁷ El desfasamiento consiste en iniciar la fase experimental con un día de diferencia entre grupo y grupo con el fin de realizar sólo 5 cirugías por día durante las fases quirúrgicas.

En caso de que durante los primeros días posteriores a la cirugía de aspiración transcurrieran 60 segundos sin que el sujeto se desplazara del inicio al final de la barra, se tomaba al sujeto y se le depositaba en la caja meta, otorgándole una calificación de 24 (6 puntos por cuarto).

Es importante mencionar, asimismo, que los sujetos no realizaron la tarea consecutivamente, si no que cumplieron con cada ensayo en turnos ordenados, es decir, que los ensayos se realizaron a intervalos regulares.

Una vez finalizada esta fase, se llevó a cabo el sacrificio de los animales.

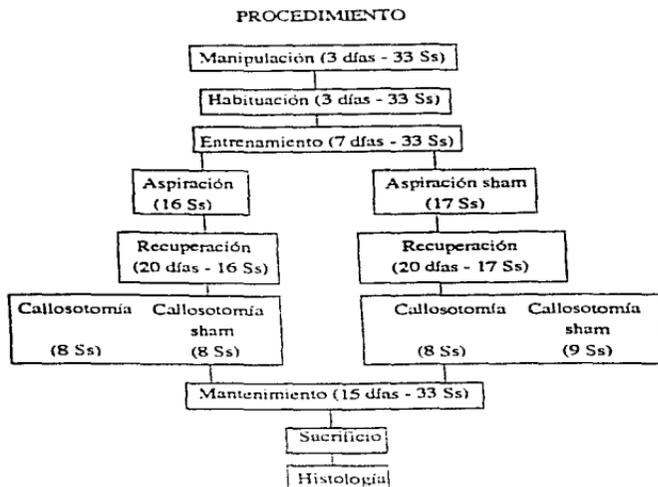


FIGURA 14. Procedimiento experimental.

Cuantificación conductual

Durante la fase de entrenamiento, los sujetos tendían a caminar manteniendo las cuatro patas sobre la superficie horizontal de la barra. Una vez realizada la aspiración de corteza este patrón conductual cambió y a partir del cambio se determinó el nivel de déficit de cada sujeto.

La barra se dividió gráficamente en cuatro cuartos y por cada cuarto se otorgó una calificación a la ejecución motora. Finalmente se dio una

calificación global sumando las cuatro calificaciones obtenidas por la ejecución en cada uno de los cuartos.

La calificación mínima que podían obtener los sujetos, indicando la inexistencia de déficit, era de -0 por cuarto; y la máxima, indicando la incapacidad total del sujeto para realizar la tarea era de 6 -por cuarto-. La calificación total estaba entonces en el rango de 0 a 24 puntos por ensayo.

La conducta de marcha era evaluada con un puntaje de 6 (déficit máximo) si el animal se quedaba postrado al inicio de la barra sin lograr moverse; con puntaje 5 si caminaba sobre la barra arrastrando el cuerpo y sin apoyar sobre la superficie horizontal la pata contralateral a la lesión; con puntaje 4 si apoyaba (resbalando) la pata contralateral a la lesión sobre la superficie vertical de la barra; con puntaje 3 si atravesaba la barra apoyando la pata contralateral a la lesión en la orilla de la superficie horizontal resbalando una vez; con puntaje 2 si apoyaba la pata contralateral a la lesión en la superficie horizontal de la barra, pero resbalaba más de dos veces por cuarto o llevaba uno o más dedos de dicha extremidad en la orilla de la barra; con puntaje 1 si resbalaba una o dos veces por cuarto o sacaba una vez por cuarto los dedos de la pata contralateral a la lesión de la superficie horizontal de la barra; y con puntaje 0 si caminaba con ambos talones y todos los dedos de ambas patas sobre la superficie horizontal de la barra.

La variabilidad interobservadores para la cuantificación conductual se determinó cotejando la calificación otorgada por dos observadores a la ejecución de los sujetos. El procedimiento de cotejo de calificaciones se realizó dos veces a través de todo el experimento (al inicio y al final del mismo).

Cirugías

Para ambas cirugías se utilizó anestesia de halotano al 2% en mezcla de (O₂ 95%-CO₂ 5%).

Se rasuró la cabeza a los animales y se les limpió con antiséptico (benzal). Una vez que el animal se encontraba fijo en el esterotáxico, se hizo una incisión en la línea media y se limpió el cráneo hasta que las suturas de este último fueran claramente visibles.

Para la aspiración de corteza se hizo un corte en el cráneo con fresadora con las coordenadas +2 A -4 mm. anteroposterior +1 a -3 mm. lateral con respecto a Bregma (Paxinos y Watson, 1986), retirándose el hueso del lado derecho, para después cortar las meninges y retirar la corteza motora del mismo lado por medio de un rectángulo de alambre de acero inoxidable que tiene 3 mm. de ancho y 4 mm. de alto. Las coordenadas de la aspiración fueron +1 a -3 mm. anteroposterior, +1 a -3 mm. lateral, 2 mm. ventral con respecto a Bregma (Paxinos y Watson, 1986) (FIG. 15). Una vez extraído el tejido se le pesó en una balanza analítica.

Para la aspiración sham de corteza se siguieron los mismos pasos que para las cirugías con remoción de tejido, pero sin llevar a cabo dicha extracción.

La callosotomía, procedimiento quirúrgico por medio del cual se cortan las fibras del cuerpo calloso suspendiéndose la comunicación entre ambos hemisferios, se efectuó haciendo un surco en la línea media con fresador sobre el cráneo para después cortar las fibras con una hoja de bisturí previamente montada en la torre del esterotáxico con las coordenadas +2 a +7 mm anteroposterior, 4.0 mm ventral y desde +7 a +11 mm anteroposterior, 4.5 mm ventral con respecto a lambda (Paxinos y Watson, 1986) (FIG. 15).

Para la callosotomía sham, se siguieron los mismos pasos realizados para la callosotomía (anestesiado, rasurado, incisión en piel y surco en cráneo) pero no se cortaron las fibras callosas.

Tanto las cirugías, como la calificación conductual fueron realizadas en ciego con el objeto de que el experimentador no sesgara los resultados de la ejecución de los sujetos.



FIGURA 15. Lesiones.
Vista dorsal de aspiración de corteza motora y callosotomía

Histología

Cinco días después de la última evaluación, los animales fueron anestesiados con pentobarbital y sometidos a una perfusión intracardíaca con solución salina de 0.9% y paraformaldehído-lisina-metaperiodato. Posteriormente se les extrajo el cerebro, el cual se mantuvo en principio en fijador al 20%, para luego ser mantenido en sacarosa al 20 y 30% para crioprotección.

Para observar y evaluar cambios en el tejido cerebral se realizaron cortes histológicos de 30 micras, preparándose el tejido para a) tinción de Nissl, por medio de la que se tiñe el retículo endoplásmico que se encuentra dentro del soma permitiendo así diferenciar cuerpos neurales y determinar la extensión de la lesión; b) Klüver Barrera, por medio de la que se marcan fibras nerviosas mielinizadas permitiendo determinar la extensión ventral de la sección de las fibras callosas y; c) inmunohistoquímica para proteína fibrilar ácido glial (GFAP); la proteína fibrilar ácida glial señala la presencia de astrocitos reactivos cuando el tejido nervioso ha sufrido una lesión, con formación, usualmente de una cicatriz glial. El anticuerpo marcado permite determinar la extensión de la lesión y las áreas que das sus conexiones con la zona en cuestión también han sufrido un daño.

Los cortes de tejido se realizaron con un criostato (Jung Frigocut 2800 E) y el tejido obtenido se montó en laminillas de vidrio gelatinizadas las cuales fueron, posteriormente, analizadas al microscopio.

Diseño experimental

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a uno de los cuatro grupos siguientes:

- 1) entrenamiento-aspiración-evaluación-callosotomía-evaluación (A-C).
- 2) entrenamiento-aspiración sham-evaluación-callosotomía-evaluación (ASH-C).
- 3) entrenamiento-aspiración-evaluación-callosotomía sham-evaluación (A-CSH).
- 4) entrenamiento-aspiración sham-evaluación-callosotomía sham-evaluación (ASH-CSH).

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se aplicó un ANOVA Factorial que permitió determinar si había diferencias entre las ejecuciones de los grupos en las tres fases experimentales. Asimismo, se aplicaron pruebas de Scheffé que indicaron entre qué grupos estaban dadas las diferencias en caso de haberlas y

pruebas de fisher que mostraron los días en los que hubieron diferencias entre los grupos con aspiración vs. aspiración sham.

No se realizaron comparaciones entre la ejecución de cada grupo contra sí mismo en las tres condiciones dado que no resulta confiable comparar una fase en donde se observan cambios conductuales importantes (recuperación) contra el resto de las fases.

Se realizó una prueba de correlación entre la calificación conductual otorgada por dos experimentadores de forma independiente con el fin de determinar la confiabilidad de las calificaciones.

Se realizó una prueba t para detectar posibles diferencias entre la cantidad de tejido extraído a cada uno de los grupos con aspiración.

RESULTADOS

... y ahora lo mas importante,
las sorpresas tanto mas
interesantes que los resultados.

Julio Cortazar

RESULTADOS

a) Resultados conductuales

Validación de la evaluación conductual.

La correlación entre las calificaciones otorgadas por dos experimentadores de forma independiente fue de $r=0.8$, $P=0.002$

Ejecución conductual

Como lo muestra la gráfica, los sujetos tuvieron una ejecución similar durante la fase de entrenamiento. El ANOVA factorial muestra que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos en esta fase ($F_{(3)} = 0.563$, $p = 0.639$).

En la fase de recuperación se observan diferencias estadísticamente significativas entre el grupo A-C y ASH-C ($F_{(3)} = 212.8$, $p < 0.0001$), A-C y ASH-CSH ($F_{(3)} = 245.6$, $p < 0.0001$), A-CSH y ASH-C ($F_{(3)} = 221.3$, $p < 0.0001$), A-CSH y ASH-CSH ($F_{(3)} = 256.6$, $p < 0.0001$). Sin embargo, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos A-C y A-CSH ($F_{(3)} = 1.2$, $p = 0.2700$) ni ASH-C y ASH-CSH ($F_{(3)} = 3.05$, $p = 0.0813$).

En la fase de mantenimiento se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos A-C y ASH-C ($F_{(3)} = 225.4$, $p < 0.0001$), A-C y ASH-CSH ($F_{(3)} = 130.6$, $p < 0.0001$), A-CSH y ASH-C ($F_{(3)} = 120.1$, $p < 0.0001$), A-CSH y ASH-CSH ($F_{(3)} = 98.8$, $p < 0.0001$), pero no entre los grupos A-C y A-CSH ($F_{(3)} = 0.633$, $p = 0.4200$), ni ASH-C y ASH-CSH ($F_{(3)} = 0.881$, $p = 0.3490$).

Como se observa en la gráfica (FIG. 1b), después de la cirugía de aspiración y aspiración sham, los sujetos con aspiración muestran un impedimento motor contralateral a la corteza lesionada que disminuye al paso de los días y se estabiliza entre el octavo y onceavo día posterior a la cirugía. Mientras que el grupo con aspiración sham muestra dificultad para realizar la tarea durante los primeros tres días posteriores a la aspiración, sin embargo, a partir del cuarto día retornan a los niveles de ejecución de línea base.

Se observa que después de la segunda cirugía (callosotomía o callosotomía sham), tanto en el grupo A-C como el grupo A-CSH continúa la curva de recuperación de la función y no se observan diferencias entre los días previos y posteriores a la callosotomía en ninguno de los grupos con aspiración. El mismo fenómeno se observa para los grupos ASH-C y ASH-CSH, ya que no hay diferencia entre la ejecución motora previa y posterior a la callosotomía.

HEMPILEJIA POR ASPIRACION

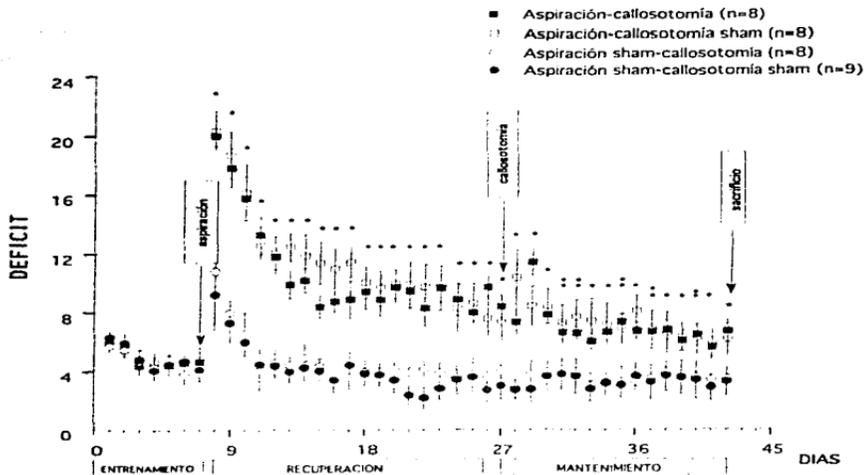


FIGURA 16. Ejecución motora.

Ejecución motora de los grupos de trabajo. El déficit motor fue calificado como se muestra en la figura 16 (24=deficit máximo; 0=sin deficit). Los grupos con aspiración muestran incremento del deficit posterior a la lesión, el cual decrementa progresivamente y no se modifica después de la callosotomía. Cada punto representa la media por grupo por día \pm E.S.

Los asteriscos indican los días en los que se encontraron diferencias significativas * ($p < .01$), ** ($p < .04$) entre los grupos de aspiración vs. aspiración sham.

b) Tiempos de recorrido

Con respecto al tiempo de recorrido de la barra, se observa que el déficit y el tiempo de recorrido, correlacionan positivamente. Esto es, que el tiempo de recorrido de la barra disminuye conforme el sujeto muestra una mejor ejecución conductual (FIG. 17). Sin embargo, el parámetro "tiempo de recorrido" no puede ser tomado como un índice de la recuperación funcional de los sujetos dado que a partir del sexto día posterior a la cirugía de aspiración, el tiempo de recorrido en los cuatro grupos regresa a línea base, lo que no sucede con la ejecución motora.

Es de suponer entonces, que los sujetos con aspiración de corteza motora desarrollan estrategias conductuales que les permiten recorrer la barra en el mismo tiempo que les tomaba hacerlo antes de la cirugía aun cuando presenten el déficit funcional.

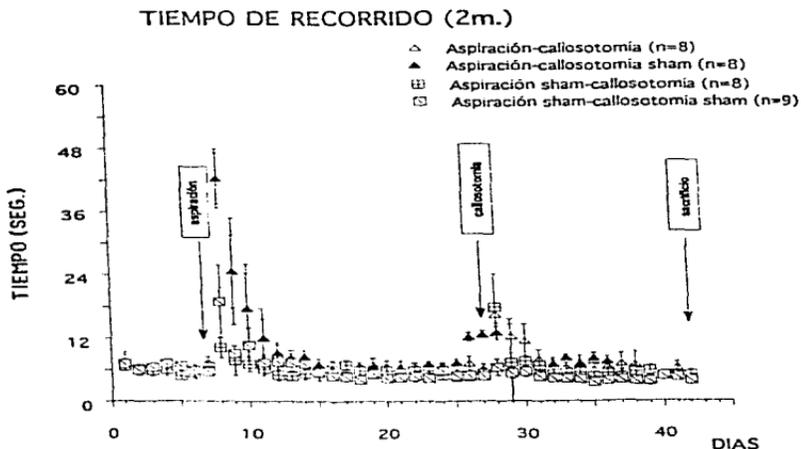


FIGURA 17. Tiempo de recorrido de la barra.

La gráfica muestra el tiempo en el que los sujetos recorrían la barra de 2 metros. Cada punto representa la media por grupo por día \pm E.S.

c) Resultados histológicos

Entre los parámetros de lesión que se han empleado para determinar que las lesiones de corteza motora entre los sujetos sean comparables están la extensión de la lesión, la expresión de la Proteína Fibrilar Ácida Glial (GFAP), el peso del tejido extraído, el área ventricular ipsilateral a la lesión y el volumen de la lesión.

En el presente trabajo, se emplearon la extensión de la lesión, el peso del tejido extraído, el área ventricular ipsilateral a la lesión y la expresión GFAP como parámetros de lesión, ya que debido a las condiciones del tejido, no se pudo realizar una reconstrucción confiable del área y del volumen de la lesión.

Tanto la extensión de la lesión, como las áreas ventriculares y la gliosis fueron determinados por medio de un programa de análisis de imágenes (Image Program, NIH).

a) Extensión de la lesión de corteza motora

La extensión de la lesión cortical se obtuvo determinando, por medio del Atlas estereotáxico (Paxinos y Watson, 1986), las coordenadas correspondientes al inicio y al fin de la lesión en cada cerebro empleando para ello los cortes procesados con tinción de Nissl; la corteza motora inicia en la coordenada AP +1.20 y finaliza en la coordenada AP -3.30 con respecto a Bregma.

Por medio del analizador de imágenes, se determinó que la extensión de la lesión fue comparable en todos los sujetos y que la lesión abarcó en todos los sujetos las capas corticales de la región sensoriomotora (FIG. 18).

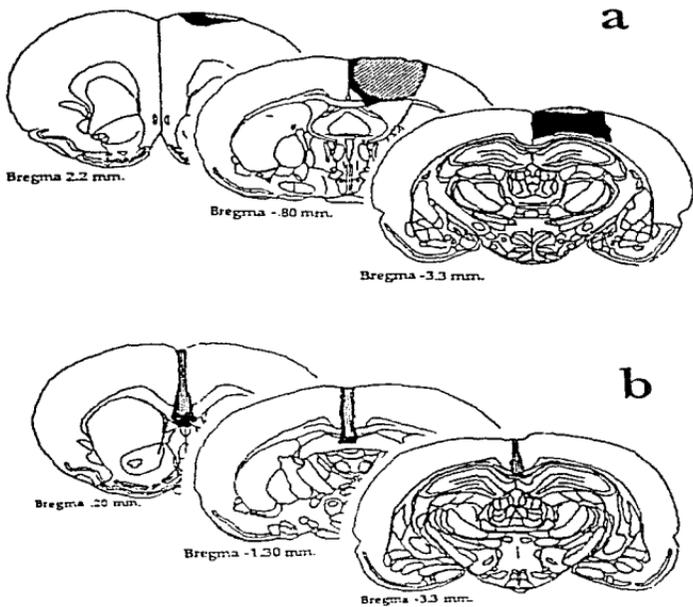


FIGURA 18. Mínimos y máximos de lesión.

La figura muestra la extensión máxima (en negro) y mínima (en rayas) de las aspiraciones (a) y de las callosotomías (b) en relación a Bregma (Atlas de Paxinos y Watson, 1986).

Grupo	Coordenada anterior (inicio)	Coordenada posterior (inicio)	Coordenada anterior (fin)	Coordenada posterior (fin)
A-C	3.70	1.60	-3.30	4.5
A-CSH	2.20	1.20	-3.30	4.8

Tabla 2. Se muestran las coordenadas más anteriores y posteriores en las que inició y finalizó la lesión de aspiración de corteza motora tanto para los grupos A-C y A-CSH (en relación a bregma).

b) Peso del tejido extraído

A continuación se muestran las medias del peso de los grupos a los que se les extrajo tejido cortical.

Grupo	n	Peso en mg. \pm D.S.
A-C	6	9.41 \pm 2.26
A-CSH	7	9.60 \pm 1.70

Tabla 3. Cantidad de tejido cortical removido

Se muestra que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el peso de tejido extraído para los grupos con aspiración de corteza motora ($t=.473$; $P=.66$).

c) Área ventricular (AV)

Por medio del analizador de imágenes, se midieron las áreas ventriculares ipsi y contralaterales a la lesión en todos los grupos.

Grupo	Area ventricular contra (izquierda) m m' ± D.S.	Area ventricular ipsi (derecha) m m' ± D.S.
A-C (n=6)	17.16 ± 1.39	37.91 ± 2.48
A-CSII (n=5)	15.12 ± 1.21	48.97 ± 3.23
ASH-C (n=7)	2.07 ± 1.62	2.43 ± 1.86
ASH-CSII (n=8)	1.32 ± .74	1.39 ± .88

Tabla 4. Media del área ventricular contralateral (contra) e ipsilateral (ipsi) a la lesión cortical en los 4 grupos ± D.S.

Se observan diferencias estadísticamente significativas entre el área ventricular (AV) contra e ipsilateral a la lesión en el grupo A-C ($t=-5.58$; $P<.0001$) y en el grupo A-CSII ($t=-6.20$; $p<.0001$). Sin embargo, no se observan diferencias entre las AV ipsilaterales ($t=-1.89$; $p=.06$), ni contralaterales ($t=.66$; $P=.52$) de estos dos grupos.

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre el AV del hemisferio derecho y el AV del hemisferio izquierdo en los grupos ASII-C y ASII-CSII. Sin embargo se observan diferencias estadísticamente significativas entre las AV izquierdas de los grupos ASH-C vs. ASH-CSII ($t=3.01$; $p=.004$) y entre las AV derechas de estos mismos grupos ($t=3.2$; $p=.0008$).

Lo anterior indica que la sección de fibras callosas provoca por sí misma una distensión ventricular, que no se observa en los sujetos intactos.

d) Extensión de la callosotomía

La extensión de la callosotomía se obtuvo determinando por medio del Atlas estereotáxico (Paxinos y Watson, 1986) las coordenadas correspondientes al inicio y al fin de la lesión en cada cerebro empleando para ello el tejido procesado con la tinción de Klüver Barrera.

El Genu del cuerpo calloso inicia en las coordenadas Bregma AP +1.60 y el splenium del cuerpo calloso finaliza en las coordenadas Bregma AP -5.30.

Por medio del analizador de imágenes, se determinó que la extensión de la callosotomía de los sujetos fue equiparable y que la sección de las fibras callosas abarcó su totalidad ventral (FIG. 18). Solo en dos casos del grupo A-C se observó que la extensión longitudinal de la sección no abarcó la región más anterior (Genu) del cuerpo calloso. No obstante estos dos sujetos no muestran diferencias en su ejecución con respecto a los demás integrantes del grupo A-C. Lo anterior pudiera explicarse por que, dado el compromiso homotópico cortical, estas fibras no responden a la intercomunicación de áreas motoras. En los dos sujetos mencionados la callosotomía inició entre las coordenadas

AP +.70 y +.48 con respecto a Bregma, siendo que el cuerpo calloso inicia en la coordenada AP + 1.60 en relación a Bregma.

Grupo	Coordenada anterior (inicio)	Coordenada posterior (inicio)	Coordenada anterior (fin)	Coordenada posterior (fin)
A-C	1.60	.70	-3.30	-5.30
ASH-C	1.20	.48	-3.60	-4.52

Tabla 5. Se muestran las coordenadas más anteriores y posteriores en las que inició y finalizó la sección de fibras callosas tanto para los grupos A-C y ASH-C.

e) Expresión de la Proteína Fibrilar Ácida Glial (GFAP)

Por medio del analizador de imágenes se determinaron las zonas que mostraban mayor expresión de GFAP para los cuatro grupos (FIG. 19). Con el fin de tener un índice cualitativo de la extensión de la gliosis, la expresión se clasificó como ligera, moderada o intensa según la intensidad de la inmunoreactividad a GFAP en las distintas áreas cerebrales.

Tanto en el grupo A-C, como A-CSH, se observó una expresión intensa en el área aledaña a la lesión y moderada en los núcleos subcorticales talámicos anteromedial, anterodorsal, dorsomedial, laterodorsal, núcleos septales y cuerpo estriado ipsilateral a la lesión y ligera o moderada en las mismas estructuras del hemisferio contralateral. En ambos grupos se observó una reacción ligera en la zona homóloga contralateral al área lesionada. Sin embargo, esta expresión fue muy similar a la que se observa en el grupo ASH-CSH, es decir, similar a la expresión basal de la proteína; no se observaron diferencias entre la expresión de las estructuras ipsilaterales y contralaterales de los dos grupos.

En el grupo A-C se observó una expresión intensa de la proteína en las fibras callosas que colindan con la corteza motora lesionada y en las fibras próximas a la lesión callosa, aunque también se observó expresión media en las fibras callosas del hemisferio contralateral a la lesión. El grupo A-CSH también mostró expresión intensa de la proteína en las fibras callosas que colindan con la corteza motora lesionada y expresión media y ligera en las fibras callosas que se encuentran a la altura de línea media en las que cruzan al hemisferio contralateral a la lesión.

El grupo ASH-C mostró una expresión media en las fibras próximas a la lesión del cuerpo calloso y ligera en la capa cortical colindante con dichas fibras. Esta expresión fue más evidente en cortes anteromediales (AP +1.20 a AP -1.80) que en cortes posteriores y se observó expresión ligera en núcleos talámicos anterodorsal, laterodorsal, anteroventral y dorsomedial. La expresión de la proteína en las fibras callosas, solo fue evidente en las áreas aledañas mas no distantes a la sección (correspondientes al área que limita con el ventrículo).

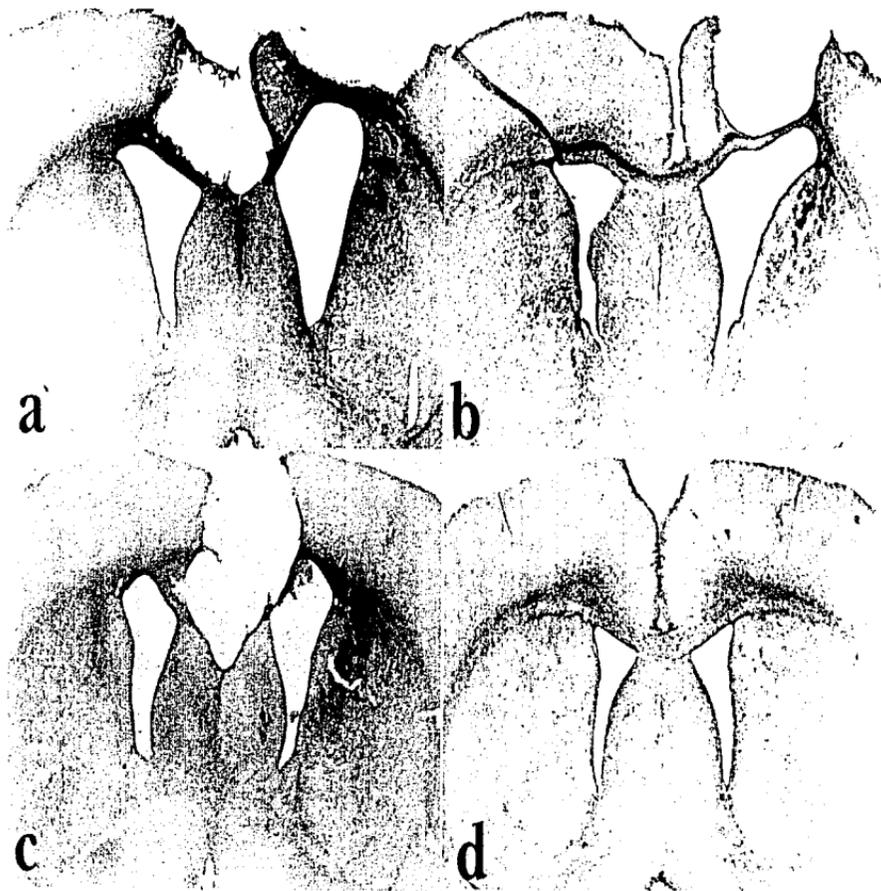


FIGURA 19. Expresión de la GAP.

Se observan las zonas con mayor respuesta gliótica.

a. AC, b. ACSL, c. ASHC, d. ASHCSH

DISCUSIÓN

-Ya estoy terminando
-No, apenas vas empezando

Diálogo en el laboratorio

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se demostró que la tarea de la marcha coordinada resulta ser un modelo confiable para el estudio de la recuperación funcional motora posterior a la lesión unilateral de corteza motora. Con base en esta tarea conductual se demostró que sujetos que no han recibido un entrenamiento específico para la realización de la tarea, ejecutan de manera similar. Así, se demostró que todos los sujetos de experimentación eran iguales antes de recibir cualquier tratamiento. Una vez que se realizó la aspiración unilateral de corteza motora, los sujetos lesionados mostraron un importante impedimento motor contralateral al hemisferio lesionado, lo que no sucedió con los sujetos en los que el tejido cortical permaneció intacto. Esto entonces confirma la hipótesis que sostiene que la aspiración unilateral de corteza motora provoca hemiplejía. Los animales que sufrieron la lesión cerebral mostraron una recuperación progresiva de la función que sin embargo no alcanzó, 20 días después de la aspiración, el nivel de línea base. Se confirmó asimismo que a este mismo tiempo, la separación interhemisférica no provoca alteraciones funcionales en sujetos recuperados de una lesión unilateral de corteza motora y que la separación interhemisférica en sujetos corticalmente intactos no provoca alteraciones motrices detectables una vez que han sido entrenados en la tarea de la marcha coordinada.

A partir del análisis histológico se demostró que todos los sujetos de experimentación sufrieron lesiones tanto corticales como callosas comparables, lo que permitió contar con una muestra homogénea para el estudio. Asimismo, se demostró que el cambio sufrido por el tejido a partir de las lesiones fue equiparable entre los grupos.

Ejecución motora y eventos temporales en la reparación del SNC.

El daño al SNC inicia con el evento traumático, pero no finaliza con él. La lesión desencadena una cascada de eventos independientes e interrelacionados que continúan en el tiempo después del trauma inicial (FIG. 20). La recuperación funcional después de una lesión del SNC está dada por la presencia de este conjunto de eventos y mecanismos que ocurren como respuesta a la lesión.

En un principio, inmediatamente después de la lesión y durante las primeras horas posteriores a ella suceden eventos tales como la isquemia, la formación de edema, la necrosis y anormalidades estructurales en los axones tanto de la materia blanca, como de la materia gris. Estos cambios severos y radicales en el sistema de los sujetos corticalmente lesionados es lo que provoca la incapacidad que presentan para realizar la tarea motora 24 horas después de haber sufrido la lesión cortical.

Entre el segundo y el octavo día posterior a la lesión los sujetos muestran la pendiente más pronunciada de recuperación. Durante este período están sucediendo una serie de cambios a nivel fisiológico que pueden estar subyaciendo al fenómeno de la recuperación. Entre el primer y el octavo

día postlesión, se presenta la muerte celular secundaria, incrementa el número de macrófagos, se forma la cicatriz glial (Moundjian et al., 1991) y es también alrededor del quinto día post-lesión que se observan los primeros rebrotes de las neuronas vecinas no dañadas (Nieto-Sampedro, 1986) y que serán responsables de la formación de nuevas sinapsis.

Diversos trabajos han reportado la función de los astrocitos como una importante fuente de Factor de Crecimiento Neural (NGF) (DeKosky et al., 1996; Ide et al., 1996; Moundjian et al., 1991) y dado que la mayor expresión de astrocitos se da en paralelo a la formación de los primeros rebrotes, se ha planteado la importancia de la proliferación astrocitaria en la plasticidad del SNC. Asimismo, se ha sugerido la importancia de la expresión glial y por tanto de la secreción de Factores Tróficos en la prevención de un mayor índice de muerte secundaria.

En los 8-11 días posteriores a la lesión, los sujetos muestran una curva de recuperación más estable con respecto a los días anteriores. Esto es, continúa el decremento gradual del déficit pero alterna con periodos en donde se observa estabilización de la conducta.

Para este momento, la formación de nuevas sinapsis o sinaptogénesis reactiva ya ha iniciado y continúa hasta el día 20 post lesión (Nieto-Sampedro, 1986).

En estudios previos (Jones y Schallert, 1992, 1994; Kozlowsky et al., 1996) se ha planteado que el incremento en la arborización dendrítica del área homóloga contralateral a una lesión de corteza motora observada entre el día 14 y 18 postlesión y su subsiguiente retorno al nivel basal (alcanzado en el día 38 posterior a la lesión) es el fenómeno que subyace a la recuperación funcional motora.

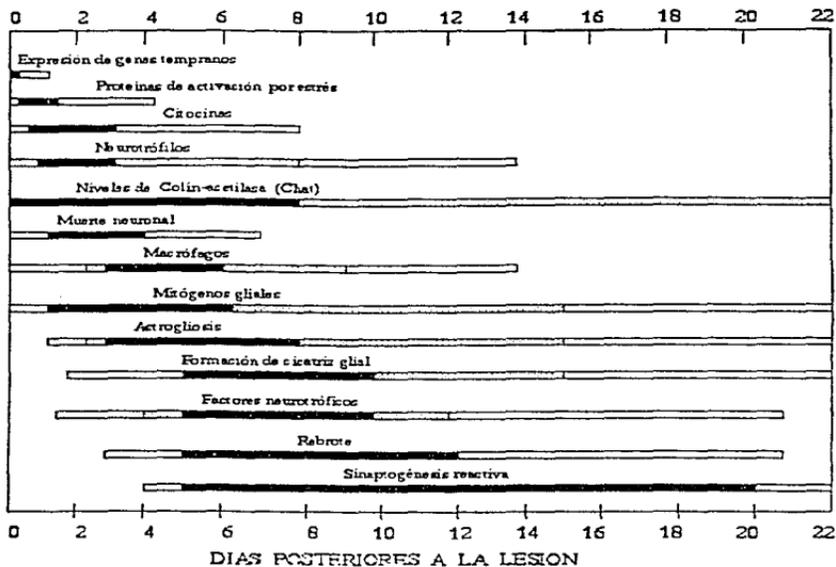


Figura 20. Evolución temporal de algunos eventos que suceden como consecuencia del daño al SNC.

En barras blancas se representa la línea base, las barras negras representan la máxima expresión o activación de los cambios y las barras punteadas indican el inicio y fin de los eventos.

El presente trabajo no permite determinar la participación del área homóloga contralateral a la lesión en la recuperación de la función durante la etapa temprana de la recuperación, pero sí permite concluir que la comunicación cortical a los 20 días posteriores a la lesión no es indispensable para el mantenimiento de la función recuperada. De lo anterior se desprende que el denominado período de "poda" o disminución de arborización dendrítica observado por otros grupos en el hemisferio contralateral a la lesión y que inicia entre 14 y 18 días después de la lesión, de estar relacionado con la recuperación funcional motora, no requiere de la comunicación interhemisférica para ejercer su efecto, o bien que en las ratas Wistar UNAM este fenómeno es más tardío. Esto sugiere que una vez que la función recuperada se ha estabilizado, los hemisferios actúan de manera independiente para mantenerla dado que la desconexión interhemisférica no incrementa o disminuye el déficit conductual que presentan los sujetos con respecto a los días previos a la desconexión cortical.

Resultaría entonces interesante realizar estudios con ventanas de tiempo diversas que permitan determinar la posible influencia del área homóloga contralateral a la lesión en la recuperación de funciones alteradas por daño cortical unilateral y con ello determinar los períodos críticos en cuanto a la ocurrencia de eventos que requieren de la comunicación interhemisférica para promover la recuperación funcional, en caso de que se requiera de dicha comunicación, ya sea favoreciendo una influencia positiva del hemisferio contralateral o inhibiendo influencias negativas, conductual o farmacológicamente.

En este modelo experimental de recuperación funcional se emplearon ratas jóvenes que estuvieron sometidas a un proceso de postentrenamiento. Estos factores deben ser tomados en cuenta al analizar la recuperación de estos sujetos, ya que tanto la edad, como el entrenamiento conductual posterior a la lesión son eventos que influyen de forma significativa en el proceso de recuperación funcional.

a) Factor edad. Los trabajos experimentales que reportan las diferencias entre la recuperación funcional posterior a lesiones del SNC de diversas edades datan de mediados del siglo XIX (Finger y Wolf, 1988b). En ellos se describe la capacidad de sujetos jóvenes de recuperar más rápido y mejor por lesiones al SNC en comparación con sujetos adultos o viejos.

Aunque los trabajos que apoyan el "principio Kennard" son amplios, no se puede generalizar a todos los casos de lesiones nerviosas, ya que en el proceso de recuperación coexisten eventos diversos que influyen en él.

Las características del sistema nervioso del individuo joven, adulto y viejo no son las mismas y las respuestas que presenta ante el daño son también diferentes entre sí. Se ha reportado que el cerebro de los individuos viejos presentan una reducida capacidad de inducir y responder ante factores tróficos (Smith, 1996) y mas aún, que después de una lesión al cerebro, la actividad neurotrófica máxima se presenta a los 3 días en ratas neonatas, a los 6 días en ratas maduras y a los 15 días en ratas viejas (Whittemore et al., 1985)

proponiéndose que esta respuesta neurotrófica lenta al daño en los individuos viejos es uno de los factores determinantes para la lenta recuperación que exhiben los sujetos viejos en comparación con los jóvenes y maduros.

Asimismo, se ha reportado que aunque los cambios plásticos en el SNC producto del entrenamiento o la experiencia (*vide infra*) permanecen en los individuos viejos, se desarrollan más rápidamente en los sujetos jóvenes (Rosenzweig y Bennett, 1996a).

En trabajos anteriores realizados en nuestro laboratorio (Brailowsky et al., 1987, 1995, 1996b) se ha demostrado la diferencia en las curvas de recuperación funcional motora entre ratas jóvenes y viejas empleando la misma tarea conductual utilizada en este trabajo, lo cual ha permitido caracterizar la evolución temporal de recuperación que muestran los sujetos dependiendo de su edad. De ello se desprende la importancia de tomar los resultados y discusión presentados en este trabajo como aplicables a una población joven y no generalizables a poblaciones de neonatos o viejos; en estos casos tanto la evolución conductual de la recuperación conductual, como la cinética de los procesos que le subyacen pueden ser diferentes.

b) Entrenamiento conductual. El factor "entrenamiento" o "estimulación" posterior a las lesiones del SNC juega un papel esencial en la recuperación de funciones perdidas. Se ha demostrado (Rosenzweig y Bennett, 1996a) que tanto el entrenamiento formal, como la experiencia informal en ratas provocan cambios medibles tanto en la neuroquímica, como en la neuroanatomía de los individuos. Los cambios observados en los sujetos entrenados incluyen el incremento del grosor cortical, incremento en las áreas de contacto sináptico, incremento en el número de espinas y ramificaciones dendríticas, aumento del número de sinapsis por neurona y otros. Se ha demostrado que estos cambios neuroquímicos y neuroanatómicos están asociados con el incremento de la síntesis de proteínas y con el aumento de la cantidad de proteínas en el cerebro de ratas (Bennett et al., 1964), con el incremento y sobreexpresión de ARN y de ADN (Rosenzweig y Bennett, 1996a).

Además de los trabajos que muestran los cambios a nivel neuroquímico en el cerebro, producto de la experiencia, existen otros que muestran la importancia del entrenamiento conductual posterior a una lesión en la reorganización cortical ya sea por medio de la modulación de sinapsis existentes en su fuerza o transmisión (Castro-Alamancos y Borrel, 1995a; Nudo et al., 1996b,c) o bien por medio del rebrote dendrítico (Kozlowsky et al., 1996). Asimismo, se ha demostrado la importancia de combinar las terapias conductuales y farmacológicas adecuadas en el proceso de la recuperación funcional (Brailowsky y Knight, 1987; Feeney et al., 1993).

En el presente trabajo, los sujetos lesionados fueron sometidos a un postentrenamiento que se considera esencial para la recuperación de la función alterada por la lesión cortical dados los elementos anteriormente señalados. Así, la curva de recuperación mostrada por los sujetos corticalmente lesionados y los eventos fisiológicos a ella asociada pueden ser

no sólo producto de procesos propios del cerebro, sino también de los eventos bioquímicos desencadenados por el entrenamiento post-traumático.

Es importante entonces resaltar que aunque el cerebro joven-adulto permanezca plástico ante experiencias particulares y ante daño, existen variables tales como la región cerebral lesionada, la edad del sujeto y la experiencia posterior al daño que están asociadas con la evolución temporal y cualitativa de la recuperación.

En cualquiera de los casos, cualquier evento que implique daño al cerebro, ya sea un proceso isquémico, hipóxico o traumático induce cambios importantes en el sistema, tales como el aumento de calcio (Ca^{++}) intracelular, activación de la cadena relacionada con los segundos mensajeros, la expresión de genes tempranos para neurotrofinas, incremento de radicales libres, incremento de las moléculas neurotróficas y sus receptores, liberación de sustancias neurotóxicas y algunos otros. Una de las hipótesis más fuertes con respecto a los efectos funcionales de los cambios neurotróficos que suceden a partir del daño cerebral, es la protección contra el daño neuronal, la estimulación del rebrote y la reorganización sináptica.

Los trabajos que hasta el momento se han realizado con respecto a la cinética de la cascada de eventos desencadenada por las lesiones cerebrales no permite discernir claramente la participación de cada uno de estos eventos en el proceso de la recuperación funcional como una manifestación de la plasticidad cerebral, por lo que resulta importante continuar con estudios que permitan comprender mejor el fenómeno de la recuperación funcional posterior al daño, incrementar el conocimiento acerca de la expresión temporal de las respuestas naturales que presenta el organismo después de sufrir una lesión a nivel del SNC y plantear los períodos críticos para la recuperación funcional con bases fisiológicas. El estudio de estos factores permitirán como consecuencia plantear las alternativas de intervención óptimas para los diversos casos de alteración funcional por daño cerebral.

Histología

Los resultados anteriormente descritos muestran que tanto la extensión de la lesión, como los cambios sufridos por el tejido a partir de las lesiones fueron equiparables entre los grupos. Se observó sin embargo que en dos sujetos que sufrieron una callosotomía, la sección no abarcó la extensión total del cuerpo calloso aunque sí el segmento que une a las cortezas motoras. No se observó ninguna diferencia entre la curva de recuperación de estos sujetos con respecto a los que tuvieron una sección longitudinal completa de las fibras. Se ha reportado que el cuerpo calloso en la rata conecta puntos casi exclusivamente homotópicos, por lo que resulta difícil suponer que el segmento de fibras más anterior (que aun no une corteza motora) pudiera estar influyendo en la curva de recuperación de alguna forma en caso de que el hemisferio contralateral jugara algún papel en la recuperación de la función.

En cuanto a las cirugías de aspiración, estas también resultaron equiparables en cuanto a la extensión de la lesión, el peso del tejido extraído,

la distensión ventricular mostrada por los sujetos con aspiración y la distribución de la expresión de la GFAP, lo cual demuestra que los grupos a comparar no difieren entre sí en cuanto al procedimiento quirúrgico sufrido y en cuanto a los cambios morfológicos sufridos por los tejidos lesionados.

Dos de los cambios más notorios en los tejidos de los grupos sometidos a las lesiones fueron la distensión ventricular para los grupos con aspiración de la corteza motora y la expresión de proteína fibrilar glial (GFAP) para los grupos con aspiración y callosotomía.

La distensión ventricular ipsilateral a la lesión ha sido previamente reportada (Brailowsky et al., 1991a, 1995, 1996b).

Se ha demostrado (Brailowsky et al., 1991a, 1996b) que el área ventricular ipsilateral a la lesión incrementa de forma significativa, y que la administración post lesión de fármacos tales como el Gíngko biloba, reduce el área ventricular y promueve la mejora de la recuperación funcional. Así, se ha demostrado que existe una correlación positiva entre el área ventricular y el déficit conductual. En el presente trabajo no se encontraron diferencias entre las áreas ventriculares de los grupos A-C vs. A-CSH, ni tampoco entre la media del déficit motor de ambos grupos en la fase de recuperación.

En cuanto a la expresión de la GFAP, se observó que la respuesta gliótica a la lesión en los dos grupos con lesión de corteza motora (A-C y A-CSH) fue similar. Tanto la cicatriz glial o gliosis formada alrededor de la lesión, como la respuesta astrocitaria en las estructuras de proyección fue comparable para los sujetos de estos grupos. Asimismo, la expresión de GFAP en el cuerpo calloso de los sujetos callosotomizados, fue similar.

Uno de los elementos importantes a observar en este análisis es la expresión glial que se observa en el área cortical homóloga contralateral a la lesión.

Se ha propuesto (Moumdjian et al., 1991) que la expresión glial ligera que se observa en la corteza contralateral a la lesión puede deberse a tres fenómenos: la migración de astrocitos a sitios lejanos del lugar de la lesión, la degeneración de neuronas cuyas fibras atraviesan por el cuerpo calloso o bien, por la liberación y difusión de factores solubles que promueven la respuesta astrocitaria.

Con respecto a la degeneración neural, es posible que la lesión de los somas dispare la degeneración retrógrada o anterógrada de las neuronas; si las fibras de estas neuronas atraviesan por el cuerpo calloso, entonces es posible que la respuesta astrocitaria se observe en el hemisferio contralateral.

Asimismo, se han identificado factores de crecimiento diversos que promueven la propagación de la respuesta astrocitaria en sitios alejados de la lesión.

En el caso de la respuesta astrocitaria contralateral a la lesión, se ha observado que ésta se va haciendo evidente ente el primer y octavo día posterior a la lesión cortical, es decir, durante los primeros días la expresión es ligera y se va tornando moderada hasta llegar al octavo día post-lesión en

donde la respuesta se mantiene como moderada por periodos hasta de 35 días (Moumdjian et al., 1991).

El protocolo empleado en el presente trabajo no permite determinar si la respuesta ligera observada en la corteza contralateral se debe a una migración glial o a la propagación de sustancias vía el cuerpo calloso. Sin embargo sí permite inferir que esta no se debe a una degeneración celular, ya que si así fuera, se observaría una respuesta astrocitaria intensa en la zona homóloga contralateral a la lesión, en los sujetos con aspiración, muy distinta de la observada en los sujetos que recibieron aspiración sham.

Los resultados obtenidos permiten asimismo concluir que la callosotomía sola produce un menor grado de gliosis y respuesta astrocitaria que la lesión cortical y que por tanto el daño a los somas induce una mayor gliosis que la sección de fibras nerviosas.

CONCLUSIONES

La mejor comprensión de los eventos bioquímicos y celulares que ocurren después de una lesión al Sistema Nervioso Central, permitirá abordar el estudio y tratamiento de lesiones cerebrales con una perspectiva más amplia sobre las posibilidades de reparar funciones perdidas a causa de lesiones.

En el presente trabajo se demuestra que la comunicación interhemisférica no es indispensable para que un organismo joven con lesión unilateral de corteza motora recupere la función alterada por el daño cerebral una vez transcurridos 20 días entre la lesión cerebral y la separación entre los hemisferios.

A partir del conjunto de mecanismos que están implicados en la recuperación de funciones perdidas por daño cerebral, resulta importante considerar que el tratamiento de pacientes neurológicamente dañados requiere de un manejo interdisciplinario por medio del cual se aborden los distintos elementos que subyacen a la recuperación funcional. Como se observa a lo largo del trabajo, en el fenómeno de la recuperación funcional coexisten situaciones y eventos que de ser tomados en cuenta y que promueven la pronta y óptima recuperación del paciente neurológicamente dañado, permitiendo así su reintegración a la sociedad.

PERSPECTIVAS

El campo de estudio de la recuperación funcional como consecuencia de la plasticidad nerviosa, requiere aún de un importante trabajo en investigación que permita comprender la forma en la que las células nerviosas pueden modificar su estructura y función a través del tiempo y después de una lesión del sistema nervioso. Los cambios que permiten las modificaciones celulares están influidos por factores diversos tales como los neuromoduladores y las neurotrofinas entre otros. Resulta entonces interesante, profundizar en el estudio de los mecanismos bioquímicos que subyacen a la recuperación funcional, abordando al fenómeno desde diversas perspectivas que permitan

conocer mejor este proceso. Así, por ejemplo, ahondar en la cinética de los eventos que suceden al daño y correlacionar la expresión de los distintos factores neurotóxicos y neurotróficos con la evolución temporal del daño, permitirá tener un mejor conocimiento acerca de las sustancias que promueven y limitan la recuperación y así proponer las terapias farmacológicas adecuadas que den lugar a la pronta recuperación del paciente, pero también permitirá conocer los momentos en los que el tratamiento farmacológico pueda resultar más eficaz.

El modelo empleado en el presente trabajo, permite abordar la importancia de la temporalidad de los eventos relacionados con el fenómeno de la recuperación desde otra perspectiva. La ventana de tiempo de recuperación empleada en esta investigación fue de 20 días y se observó que a este tiempo, la desconexión interhemisférica no interfiere con el proceso de recuperación, sin embargo, el investigar el fenómeno con otras ventanas de tiempo, implicará hacer estudios más finos que faculten conocer la posible participación de la conexión interhemisférica en la recuperación de la función alterada por daño cortical. Paralelo a los estudios conductuales, se pueden llevar a cabo análisis de sinaptogénesis que permitan advertir los cambios en las sinapsis corticales o subcorticales que pudieran estar relacionados con la evolución de la curva de recuperación y una vez identificadas las zonas en donde se presenten los cambios celulares, resultará interesante analizar, por zonas, la expresión y disminución de factores que puedan estar promoviendo o inhibiendo los procesos de sinaptogénesis y activación de sinapsis latentes.

El combinar entonces las diversas técnicas con las que se cuentan en el campo de las neurociencias para estudiar la recuperación funcional posterior al daño cerebral, permitirá contar con un panorama más amplio y más claro acerca del fenómeno de recuperación y dará lugar así, a las alternativas óptimas de intervención para los pacientes neurológicamente dañados.

Aboitz, F., Scheibel, A., Fisher, R., Zaidel, E. (1992). "Fiber composition of the corpus callosum." Brain Research 598: 143-153.

Adametz, J.H. (1959) "Rate of recovery of function in cats with rostral reticular lesions". Journal of Neurosurgery 16: 85-98

Almli, R. C., y Finger, S. (1988). Toward a Definition of Recovery of Function. En S. Finger, T. E. Levere, C. R. Almli, y G. S. Donald (Eds.), Brain Injury and Recovery: Theoretical and Controversial Issues, (pp. 1-13). New York: Plenum Press.

Arias-Alvarez, A. B. C. (1996). Neurodegeneración relacionada con la Enfermedad de Alzheimer: Neurotransmisión glutamatérgica, proteína B - amiloide y citoesqueleto. Unpublished Doctorado, UNAM.

Bach y Rita, P. (1981). Central Nervous System Lesions: Sprouting and Unmasking in Rehabilitation. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 62, 413-417.

Barth, T. M., Jones, T. A., y Schallert, T. (1990). Functional subdivisions of the rat somatic sensoriomotor cortex. Behavioral Brain Research, 39, 73-95.

Bennett, E. L., Diamond, M. C., Krech, D., y Rosenzweig, M. R. (1964). Chemical and anatomical plasticity of brain. Science, 164, 610-619.

Bjorklund, A., y Stenevi, U. (1977). Experimental reinnervation of the rat hippocampus by grafted sympathetic ganglia. I. axonal regeneration along the hippocampal fimbria. Brain Research, 138, 259-270.

Bogen, J. E. (1985). The Callosal Syndromes. En K. M. Heilman y E. Valenstein (Eds.), Clinical Neuropsychology, (2a. ed., pp. 295-338). New York: Oxford University Press.

Boyeson, M., Jones, J., y Harmon, R. (1994). Sparing of motor function after cortical injury. Archives of Neurology, 51, 405-414.

Brailowsky, S. (1980). Neuropharmacological aspects of brain plasticity. En P. Bach y Rita (Ed.), Recovery of Function: Theoretical considerations for brain injury rehabilitation, (pp. 187-224). Suiza: Hans Huber Publishers.

Brailowsky, S., Knight, R., Blood, K., y Scabini, D. (1986a). g-Aminobutyric Acid Induced Potentiation of Cortical Hemiplegia. Brain Research, 362, 322-330.

Brailowsky, S. (1986b). Therapeutic approaches in subjects with brain lesions. Pharmacological approaches to the treatment of brain and spinal cord injury. D. G. Stein and B. A. Sabel. New York, Plenum Press: 1-22.

Brailowsky, S., y Knight, R. (1987). Recovery from GABA mediated hemiplegia in young and aged rats: effects of catecholaminergic manipulations. Neurobiology of Aging, 8, 441-447.

Brailowsky, S., Montiel, Hernández, E., Flores, J., Hernández, R. (1991a). Effects of Ginkgo biloba extract on two models of cortical hemiplegia in rats. Restorative Neurology and Neuroscience, 3, 267-274.

Brailowsky, S., y Piña, A. L. (1991b). La Plasticidad Cerebral: La recuperación funcional después de lesiones cerebrales. Ciencia, 42, 355-366.

Brailowsky, S., Stein, D., y Will, B. (1992). El Cerebro Averiado. (1a. ed.). México: Fondo de Cultura Económica.

Brailowsky, S., Montiel, T., y Medina-Ceja, I. (1995). Acceleration of functional recovery from motor cortex ablation by two Ginkgo biloba extracts in rats. Restorative Neurology and Neuroscience, 8, 163-167.

Brailowsky, S. (1996a). Plasticidad cerebral: De la ontogenia al medio ambiente. En M. Corsi (Ed.), Aproximaciones de las Neurociencias a la Conducta, (pp. 171-212). México: Facultad de Psicología, UNAM.

Brailowsky, S., y Montiel, T. (1996b). Ginkgo biloba extract (EGb 761), hemiplegia and aging. En Y. Christen, M. Droy-Lefaix, y J. M. Nuñez (Eds.), Advances in Ginkgo biloba Extract Research, (Vol. 5, pp. 70-83). Paris: Elsevier.

Bucy, P. C., Keplinger, J. E., y Siquerira, E. B. (1964). Destruction of the "pyramidal tract" in man. Journal of Neurosurgery, 21, 385-398.

Castro-Alamancos, M. A., García-Segura, L. M., y Borrell, J. (1992). Transfer of Function to a Specific Area of the Cortex After induced Recovery from Brain Damage. European Journal of Neuroscience, 4, 853-863.

Castro-Alamancos, M. A., y Borrell, J. (1995a). Functional recovery of forelimb response capacity after forelimb primary motor cortex damage in the rat is due to the reorganization of adjacent areas of the cortex. Neuroscience, 68(3), 793-805.

Castro-Alamancos, M. A., Donoghue, J.P., y Connors, B.W. (1995b). Different forms of synaptic plasticity in somatosensory and motor areas of the neocortex. Journal of Neuroscience, 15(7), 5324-5333.

Clark, C., y Geffen, G. M. (1989). Corpus Callosum surgery and recent memory. A Review. Brain, 112, 165-175.

Crutcher, K. A. (1987). Sympathetic sprouting in the central nervous system: a model for studies of axonal growth in the mature mammalian brain. Brain Research Reviews, 12, 203-233.

DeKosky, S. T., Styren, S. D., O'Malley, M. E., Goss, J. R., Konchaneh, P., Marion, D., Evans, C. H., y Robbins, P. D. (1996). Interleukin-1 receptor antagonist suppresses neurotrophin response in injured rat brain. Annals of Neurology, 39(1), 12-127.

Donoghue, J. P., y Sanes, J. N. (1987). Peripheral nerve injury in developing rats reorganizes representation pattern in motor cortex. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 84, 1123-1126.

Dragunow, M. (1996). A role for immediate-early transcription factors in learning and memory. Behavioral-Genetics, 26(3), 293-299.

Feeney, D. M., Weisend, M. P., y Kline, E. A. (1993). Noradrenergic pharmacotherapy, intracerebral infusion and adrenal transplantation promote functional recovery after cortical damage. Journal of Neural Transplants and Plasticity, 4(3), 199-213.

Finger, S., y Stein, D. G. (1982a). Environmental and Experiential Determinants of Recovery of Function. Brain Damage and Recovery: Research and Clinical Perspectives, (pp. 175-202). New York: Academic Press.

Finger, S., & Stein, D. G. (1982b). Brain Damage and Recovery. New York: Academic Press.

Finger, S., & Almlí, R. (1988a). Margaret Kennard and Her "Principle" in Historical Perspective. En S. Finger, T. F. LeVere, C. R. Almlí, y D. G. Stein (Eds.), Brain Injury and Recovery: Theoretical and Controversial Issues, (pp. 117-132). New York: Plenum Press.

Finger, S., y Wolf, C. (1988b). The 'Kennard Effect' before Kennard. Archives of Neurology, 45, 1136-1142.

Ghez, C. (1991). The Control of Movement. En R. E. Kandel, H. J. Schwartz, y M. T. Jessell (Eds.), Principles of Neural Science, (pp. 533-547). New York: Elsevier Science Publishing Co.

Gilman, S. (1992). Cerebellar and motor dysfunction. En A. K. Asbury, G. M. Meltan, y W. I. McDonald (Eds.), Diseases of the Nervous System, (Vol. I, pp. 319-341): W.B. Saunders.

Glassman, R. B., y Smith, A. (1988). Neural Spare Capacity and the Concept of Diaschisis: Functional and Evolutionary Models. En S. Finger, T. E. LeVere, C. R. Almlil, y D. G. Stein (Eds.), Brain Injury and Recovery: Theoretical and Controversial Issues, (pp. 45-70). New York: Plenum Press.

Glees, P., y Cole, J. (1950). Recovery of skilled motor functions after small repeated lesions of motor cortex in macaque. Journal of Neurophysiology, 13, 137-148.

Goldman, P. (1974). An alternative to developmental plasticity: Heterology of CNS structures in infants and adults. En D. G. Stein, J. J. Rosen, y N. Butters (Eds.), Plasticity and Recovery of Function in the Central Nervous System, (pp. 149-174). New York.

Goldstein, L. B., y Davis, J. N. (1990). Beam walking in rats: studies towards developing an animal model of functional recovery after brain injury. Journal of Neuroscience Methods, 31(2), 101-107.

Goldstein, L. B., y Davis, J. N. (1990b). Influence of lesion size and location on amphetamine-facilitated recovery beam-walking in rats. Behavioral Neuroscience, 104, 318-325.

Goldstein, L. B. (1993). Rapid reliable measurement of lesion parameters for studies of motor recovery after sensorimotor cortex injury in the rat. Journal of Neuroscience Methods, 48, 35-42.

Goldstein, L. B. (1995). Right vs. left sensorimotor cortex suction- ablation in the rat: No difference in beam walking recovery. Brain Research, 674(1), 167-170.

Gualtieri, C. F. (1988). Pharmacotherapy and the neurobehavioural sequelae of traumatic brain injury: Review. Brain Injury, 2(2), 101-129.

Hall, R. D. y Lindholm, E.P. (1974). "Organization of motor and somatosensory neocortex in the albino rat." Brain Research 66: 23-38.

Ide, C. F., Scriptor, J. L., Coltman, B. W., Dotson, R. S., Snyder, D. C., y Jelaso, A. (1996). Cellular and molecular correlates top plasticity during recovery from injury in the developing mammalian brain. Progress in Brain Research, 108, 365-377.

Innocenti, G. (1986). General Organization of Callosal Connections in the Cerebral Cortex. En E. G. Jones, y A. Peters (Eds.), Sensory-Motor Areas

and Aspects of Cortical Connectivity, (1a. ed., Vol. 5, pp. 291-342). New York: Plenum Press.

Jones, T.A., y Schallert, T. (1989). Sensorimotor cortex lesions: time dependent anatomical changes specific to the contralateral homotopic cortex. Society of Neuroscience Abstracts, 15, 1223.

Jones, T., y Schallert, T. (1992). Overgrowth and pruning of dendrites in adult rats recovering from neocortical damage. Brain Research, 581, 156-160.

Jones, T., y Schallert, T. (1994). Use-Dependent Growth of Pyramidal neurons after neocortical damage. Journal of Neuroscience, 14(4), 2140-2152.

Juliano, S. L., Ma, W., y Eslin, D. (1989). Lesions disrupting cortical cholinergic innervation prevent plasticity of somatosensory maps in cat somatosensory cortex. Society of Neuroscience Abstracts, 15, 19.

Kaas, J. H. (1991). Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. Annual Review of Neuroscience, 14, 137-167.

Kaas, J. H. (1995). How cortex reorganizes. Science, 375, 735-736.

Kelahan, A. M., y Doetsch, G. S. (1984). Time-dependent changes in the functional organization of somatosensory cerebral cortex following digit amputation in adult raccoons. Somatosensory Research, 2, 49-81.

Kelly, J. P. (1991). The neural basis of perception and movement. En E. R. Kandel, J. H. Schwartz, y T. M. Jessell (Eds.), Principles of Neural Science, (pp. 282-295). New York: Elsevier Science.

Kolb, B., y Whishaw, I. Q. (1988). Mass action and Equipotentiality. En S. Finger, T. E. LeVere, R. Almli, y D. G. Stein (Eds.), Brain Injury and Recovery: Theoretical and Controversial Issues, (pp. 103-116). New York: Plenum Press.

Kolb, B. (1990). Sparing and Recovery of Function. En B. Kolb y R. C. Tees (Eds.), The Cerebral Cortex of the Rat, (pp. 537-561). Massachusetts: Massachusetts Institute of Technology.

Kolb, B., y Whishaw, I. Q. (1995a). Disconnection Syndromes. En R. C. Atkinson, G. Lindzey, y R. F. Thompson (Eds.), Fundamentals of Human Neuropsychology, (5a. ed., pp. 335-351). New York: W.H. Freeman.

Kolb, B. (1995b). Is there really recovery from brain damage?, Brain Plasticity and Behavior, (pp. 37-66). New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.

Konorsky, J. (1967). Integrative Activity of the brain: An interdisciplinary approach. Chicago: University of Chicago Press.

Kotlyar, B. I. (1992). Plasticity in the Nervous System. Washington: Gordon and Breach.

Kozlowsky, D. A., James, D. C., y Schallert, T. (1996). Use-Dependent exaggeration of neuronal injury after unilateral sensorimotor cortex lesions. Journal of Neuroscience, 16(15), 4776-4786.

Lashley, K. S. (1929). Brain mechanisms and intelligence. Chicago: University of Chicago Press.

Lassonde, M., Sauerwein, H., McCabe, N., Laurencelle, L., y Geoffroy, G. (1988). Extent and limits of cerebral adjustment to early section or congenital absence of the corpus callosum. Behavioural Brain Research, 30, 165-181.

Lassonde, M., Bryden, M. P., y Demers, P. (1990a). The corpus callosum and cerebral speech lateralization. Brain Language, 38, 195-206.

Lassonde, M., Ptitio, M., y Lepore, F. (1990b). La plasticité du système calleux. Revue Canadienne de Psychologie, 44(2), 166-179.

Leon, M. (1992). The neurobiology of filial learning. Annual Review of Psychology, 43, 377-398.

Li, W. W. Y., Yew, D. T. W., Chuah, M. L., Leung, P. C., y Tsang, D. S. C. (1994). Axonal sprouting in the hemisectioned adult rat spinal cord. Neuroscience, 61(1), 133-139.

Maier, N. (1935). The cortical area concerned with coordinated walking in the rat. Journal of Comparative Neurology, 61, 395-405.

Marsden, C. D. (1992). Motor dysfunction and movement disorders. En A. K. Asbury, G. M. Meltan, y W. I. McDonald (Eds.), Diseases of the Nervous System, (Vol. I, pp. 309-318); W.B. Saunders.

Merzenich, M. M. (1983a). Progression of change following median nerve section in the cortical representation of the hand in areas 3b and 1 in adult owl and squirrel monkeys. Neuroscience, 10, 639-665.

Merzenich, M. M., Kaas, J. H., Wall, J. T., Nelson, R. J., Sur, M., y Felleman, D. J. (1983b). Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. Neuroscience, 8, 33-55.

Moumdjian, R. A., Antel, J. P., y Wee Young, V. (1991). Origin of contralateral reactive gliosis in surgically injured rat cerebral cortex. Brain Research, 547, 223-228.

Myers, J. J., y Sperry, R. W. (1956). Functions of Corpus Callosum in interocular transfer. Brain, 57, 358-363.

Neafsey, E. J., y Sievert, C. (1982). A second forelimb area exists in the rat frontal cortex. Brain Research, 232, 151-156.

Nieto-Sampedro, M. (1986). Growth Factor induction and order of events in CNS repair. En D. G. Stein y B. A. Sabel (Eds.), Pharmacological Approaches to the treatment of brain and spinal cord injury, (pp. 301-338). New York: Plenum Press.

Noonan, M., y Axelrod, S. (1991). Improved acquisition of left-right response differentiation in the rat following section of the corpus callosum. Behavioural Brain Research, 46, 135-142.

Noonan, M., y Axelrod, S. (1992). Partial Callosotomy and Left-Right Response Differentiation in the Rat: Separate Anterior and Posterior Facilitatory Effects. Behavioral Neuroscience, 106(2), 433-436.

Nudo, R. J., y Milliken, G. W. (1996a). Average losses for digit and wrist-forearm representational areas were 57 and 25% respectively. Journal of Neurophysiology, 75, 2144.

Nudo, R. J., Wise, B. M., Sifuentes, F., y Milliken, G. W. (1996b). Neural Substrates for the Effects of Rehabilitative Training on Motor Recovery After Ischemic Infarct. Science, 272, 1791-1794.

Nudo, R. J., Milliken, G. W., Jenkins, W. M., y Merzenich, M. M. (1996c). Use-Dependent Alterations of Movement Representations in Primary Motor Cortex of Adult Squirrel Monkeys. The Journal of Neuroscience, 16(2), 785-807.

Nudo, R. J., y Milliken, G. W. (1996d). Reorganization of Movement Representations in Primary Motor Cortex Following Focal Ischemic Infarcts in Adult Squirrel Monkeys. Journal of Neurophysiology, 75(5), 2144-2149.

Passingham, R. E., Perry, V. H., y Wilkinson, F. (1983). The long term effects of removal of sensorimotor cortex in infant and adult Rhesus monkeys. Brain, 106, 675-705.

Paxinos, G., y Watson, C. (1986). The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. San Diego, California: Academic Press.

Phelps, E. A., Hirst, W., y Gazzaniga, M. S. (1991). Deficits in recall following partial and complete commissurotomy. Cerebral Cortex, 1(6), 492-498.

Povlishock, J. T., Erb, D. F., y Astruc, J. (1992). Axonal response to traumatic brain injury: reactive axonal change, deafferentation and neuroplasticity. Journal of Neurotrauma, 9(Suppl.1), 5189-5200.

Ramusson, D. D. (1982). Reorganization of raccoon somatosensory cortex following removal of the fifth digit. Journal of Comparative Neurology, 205, 313-326.

Rosenzweig, M. R., y Bennett, E. L. (1996a). Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. Behavioural Brain Research, 78, 57-65.

Rosenzweig, M. R. (1996b). Aspects of the search for neural mechanisms of memory. Annual Review of Psychology, 47, 1-32.

Rossi, P., y D'Angelo, E. (1992). Synaptic mechanisms in Long Term Potentiation. Functional Neurology, 7(1), 57-70.

Sanes, J. N., Suner, S., Lando, J. F., y Donoghue, J. P. (1988). Rapid reorganization of adult rat motor cortex somatic representation patterns after motor nerve injury. Proc. Natl. Acad. Sci., 85, 2003-2007.

Segraves, M. A., y Innocenti, G. M. (1985). A comparison of the distribution of ipsilaterally and contralaterally projecting cortical neurons in cats visual cortex using fluorescent tracers. Journal of Neuroscience, 5, 2107-2118.

Shaw, C. A., Lanius, R. A., y van den Doel, K. (1994). The origin of synaptic neuroplasticity: crucial molecules or a dynamic cascade? Brain Research Reviews, 19, 241-263.

Simons, D. J., y Finger, S. (1983). Neonatal vs. adult somatomotor cortex damage: The ability to use spared cortical fragments or target tissue to guide tactile learning. Physiological Psychology, 11, 29-34.

Slavin, M. D., Laurence, S., y Stein, D. (1988). Another Look at Vicariation. En S. Finger, T. E. LeVere, C. R. Almlí, y D.G. Stein (Eds.), Brain Injury and Recovery: Theoretical and Controversial Issues, (pp. 165-178). New York: Plenum Press.

Smith, M. A. (1996). Hippocampal vulnerability to stress and aging: possible role of neurotrophic factors. Behavioural Brain Research, 78, 25-36.

Stein, D. G., Finger, S., y Hart, T. (1983). Brain damage and recovery: Problems and perspectives. Behavioral and Neural Biology, 37, 185-222.

Steinbuchel, N., y Poppel, E. (1993). Domains of Rehabilitation: a theoretical perspective. Behavioural Brain Research, 56, 1-10.

Sugishita, M., Otomo, K., Yamazaki, K., Shimizu, H., Yoshioka, M., y Shinohara, A. (1995). Dichotic listening in patients with partial section of the corpus callosum. Brain, 118, 417-427.

Teitelbaum, P., y Epstein, A. N. (1962). The lateral hypothalamic syndrome: Recovery of feeding and drinking after hypothalamic lesions. Psychological Review, 69, 74-90.

Tsukhara, N. (1981). Synaptic plasticity in the mammalian central nervous system. Annual Review of Neuroscience, 4, 351-379.

Vaughan, D. W., y Peters, A. (1985). Proliferation of thalamic afferents in cerebral cortex altered by callosal deafferentation. Journal of Neurocytology, 14, 705-716.

Webster, H. H., Hanisch, U-K., Dykes, R. W., y Biesold, D. (1991). Basal forebrain lesions with or without Reserpine injection inhibit cortical reorganization in hindpaw primary somatosensory cortex following Sciatic Nerve section. Somatosensory and Motor Research, 8(4), 327-346.

Whishaw, I. Q., Kolb, B., y Sutherland, R. J. (1983). The Analysis of Behavior in the Laboratory Rat. En T. E. Robinson (Ed.), Behavioral Approaches to Brain Research, (pp. 141-211). New York: Oxford University Press.

Whittemore, S. R., Nieto-Sampedro, M., Needels, D. L., y Cotman, C. W. (1985). Neurotrophic factors for mammalian brain neurons: Injury induction in neonatal, adult and aged rat brain. Developmental Brain Research, 20, 169-178.

Wise, S., y Donoghue, J. (1986). Motor Cortex of Rodents. En E. G. Jones, y A. Peters (Eds.), Sensory-Motor Areas and Aspects of Cortical Connectivity, (1a. ed., Vol. 5, pp. 243-265). New York: Plenum Press.

Woolsey, C.N., Settlage, P.H., Meyer, D.R., Sencer, W., Pinto Hamuy, T., Travis, A.M. (1952). Patterns of localization in precentral and supplementary motor areas and their relation to the concept of a premotor area. Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Mentl. Dis., 30, 238-264

Woosley, C.N. (1958). Organization of somatic sensory and motor areas of the cerebral cortex. En H.F. Harlow y C.N. Woosley (Eds.), Biological and biochemical bases of behavior. pp. 63-81. University Wisconsin Press, Madsen.

Zepeda, A. y Brailowsky, S. (1996). Síndrome de Desconexión: Déficit asociados al cerebro escindido. Revista Mexicana de Psicología, 13(2), 107-118.

Zilles, K., y Wree, A. (1985). Cortex: Areal and laminar structure. En G. Paxinos (Ed.), The Rat Nervous System, (Vol. 1: Forebrain and Midbrain, pp. 375-415). New South Wales, Australia: Academic Press.