

PLASTICIDAD CEREBRAL, MECANISMOS CELULARES Y MOLECULARES

BRAIN PLASTICITY, CELLULAR AND MOLECULAR MECHANISMS

Américo Muñiz Álvarez^{a,b,c,d}

Resumen

La plasticidad cerebral es un tema importante de cara al abordaje de procesos como el aprendizaje, la memoria y la neurorrehabilitación. En el presente trabajo se hace un análisis (que no llega a ser extenso) de los conocimientos celulares y moleculares y lo intrincado de estos mecanismos. Analizamos inicialmente la neuroplasticidad a corto plazo y posteriormente los mecanismos de la neuroplasticidad a largo plazo. Al final se aborda el tema de la plasticidad celular. Como vemos en el trabajo, los receptores metabotrópicos de glutamato, tanto AMPA como NMDA, están involucrados en los procesos de plasticidad cerebral y sus acciones dependen de los distintos niveles de flujo de calcio intracelular, dependiendo de si se trata de potenciación o depresión en las distintas partes de la sinapsis. Se ha evidenciado que no solo el glutamato es el neurotransmisor implicado en la neuroplasticidad, pues se han estudiado otros neurotransmisores como acetilcolina, noradrenalina, serotonina y dopamina en relación con estos procesos.

Palabras clave

Plasticidad cerebral, neuroplasticidad, mecanismos celulares y moleculares

Abstract

Brain plasticity is an important issue when addressing processes such as learning, memory and neurorehabilitation. In the present work an analysis (which is not extensive) of the cellular and molecular knowledge and the intricacy of these mechanisms is made. We initially analyze short-term neuroplasticity and subsequently long-term neuroplasticity mechanisms. At the end the issue of cellular plasticity is addressed. As we see in the work, the metabotropic glutamate receptors, both AMPA and NMDA, are involved in brain plasticity processes and their actions depend on the different levels of intracellular calcium flux, depending on whether it is potentiation or depression in different parts of the synapse. It has been shown that not only glutamate is the neurotransmitter involved in neuroplasticity, since other neurotransmitters such as acetylcholine, norepinephrine, serotonin and dopamine have been studied in relation to these processes.

Key words

Brain plasticity, neuroplasticity, cellular and molecular mechanisms

- a. Médico Cirujano, Máster Internacional en Neurociencia Experimental y Clínica.
- b. Comunicaciones: amunizalvarez@hotmail.com
- c. Hospital de Apoyo Departamental Cusco (Hospital Regional del Cusco).
- d. El autor declara no tener conflictos de interés.

1.- Plasticidad cerebral

Se entiende como plasticidad cerebral a la capacidad adaptativa del Sistema Nervioso Central (SNC) para disminuir los efectos de lesiones, haciendo uso de cambios que modifican la estructura y la función de este. Si bien es mayor la capacidad plástica del cerebro de los niños, en los adultos también se produce. Así, los cambios plásticos ocurren a cualquier edad y la ganancia de funciones continúa por años después de la lesión. Debe mencionarse que la plasticidad incluye cambios en la estructura, distribución y número de sinapsis, proceso en el cual gravita la formación de la memoria a largo plazo. Se ha avanzado mucho en el conocimiento de las bases neurológicas funcionales y disfuncionales del SNC, lo cual facilita la comprensión del daño neuronal. Con el advenimiento de nuevos conocimientos ha sido posible desarrollar nuevas tecnologías y procedimientos efectivos de rehabilitación¹. La plasticidad cerebral involucra a todo el cerebro y puede tener aplicaciones en distintos fenómenos tales como la neurogénesis, la recuperación funcional después de una lesión, la reorganización de mapas o circuitos corticales en función de distintas experiencias, la reorganización del árbol dendrítico en una neurona específica, así como los cambios en la estructura sináptica atribuidos al aprendizaje. El SNC no es una organización estática de elementos interconectados, sino más bien, es dinámico y se desarrolla y cambia constantemente, respondiendo a programas genéticos y a la interacción con el ambiente^{1,2}.

2.- Plasticidad a corto plazo

Consiste en que los potenciales presinápticos pueden aumentar o disminuir transitoriamente, vale decir, de fracciones de segundos hasta media hora, en respuesta a la liberación de neurotransmisores por los terminales presinápticos^{2,3,6}. El aumento de los potenciales se denomina **potenciación a corto plazo** y la disminución se llama **depresión a corto plazo**. Al estimular de manera repetida y en corto tiempo un terminal axónico, se logra que la amplitud del potencial o de las corrientes eléctricas generadas en la célula postsináptica sea varias veces más grande si comparamos la medición del primer estímulo con el último. Si dos potenciales de acción arriban a un terminal sináptico en un tiempo menor que un segundo, se evidencia que el siguiente potencial libera más neurotransmisor que el primero. Si este incremento persiste desde unas décimas hasta unas centésimas de segundo, el proceso se denomina **facilitación presináptica**^{2,3,6}. Dicha eficiencia en la neurotransmisión puede deberse a factores como el incremento en el flujo de calcio hacia el interior del terminal, al aumento en la capacidad de recuperación de las vesículas sinápticas, al incremento de la cantidad disponible del neurotransmisor, al

aumento de la sensibilidad de las proteínas sensoras de calcio o a la mejora en la eficiencia de la maquinaria responsable del proceso de exocitosis. Por otro lado, se denomina **depresión presináptica** a la disminución en la fuerza sináptica; es decir, la notable y transitoria disminución en la cantidad del neurotransmisor liberado después de una estimulación repetida, ya sea por pulsos pareados o por estimulación tetánica. Los mecanismos involucrados en la depresión sináptica a corto plazo son la disminución en la actividad de los canales de calcio, la menor disponibilidad de vesículas o el decremento en la actividad de la maquinaria responsable tanto de sensor el flujo de calcio como del proceso de exocitosis^{2,3,6}.

Katz y Miledi, hace medio siglo plantearon la **hipótesis del calcio residual**, que explica la potenciación a corto plazo. Estudios más recientes han ampliado este concepto y se entiende ahora que la aplicación de agentes capaces de aumentar o disminuir la concentración presináptica de calcio intracelular incrementa o reduce, asimismo, la liberación del neurotransmisor. El Ca^{++} residual responsable de estos procesos puede unirse a dianas moleculares que no necesariamente son las que se activan durante el potencial de acción. Una proteína estudiada es la **sinaptotagmina**, que actúa como sensor para la sincronización de la liberación tras un potencial de acción^{2,3,6}.

Otras teorías complementarias a la hipótesis del Ca^{++} residual, tratan de explicar los fenómenos de facilitación, aumento y potenciación. La primera de ellas es la **hipótesis de la saturación endógena de los mecanismos amortiguadores de Ca^{++}** , que sugiere la participación de proteínas presinápticas fijadoras de calcio, cuya función es interceptar iones de Ca^{++} en el espacio ubicado entre los canales de calcio y los sitios de liberación. Estas proteínas disminuirían la probabilidad de liberación del neurotransmisor. No obstante, la saturación generada por la invasión repetida de estímulos incrementaría la probabilidad de liberación del neurotransmisor, puesto que con cada estímulo la cantidad de Ca^{++} capaz de alcanzar el sitio de liberación suele aumentar. La segunda hipótesis propone que el mecanismo responsable de la facilitación podría ser la capacidad que tienen las corrientes de calcio para incrementarse de manera dependiente de la actividad. En este caso, proteínas como la **calmodulina** podrían cumplir un papel importante, pues inciden directamente en la generación y regulación de estas corrientes^{2,3,6}.

Por su parte, la depresión presináptica a corto plazo se trata de explicar por el proceso denominado **depleción vesicular**, que sugiere que la cantidad de vesículas que están listas para ser liberadas es solo del 5% o menos; por lo tanto, cuando un potencial de acción libera una cantidad considerable de estas vesículas, el estímulo siguiente liberará

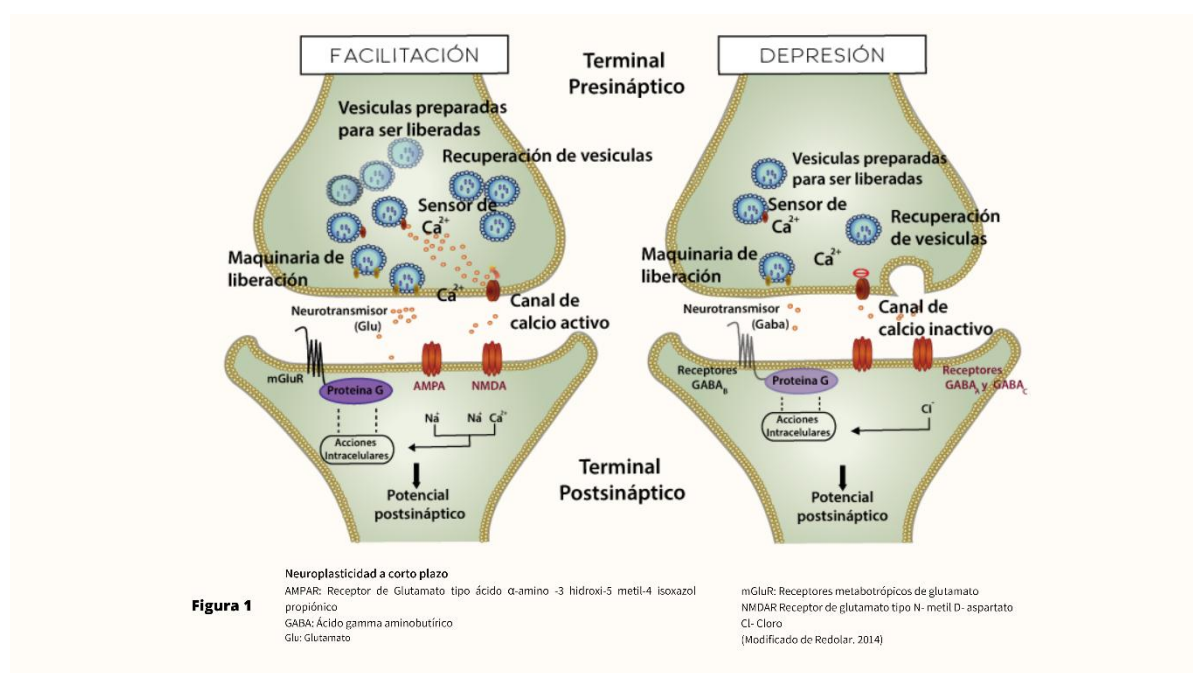
una cantidad menor de vesículas y se generará un proceso de depresión presináptica. Asimismo, la depresión presináptica puede ser explicada en función de la actividad de los sitios presinápticos especializados en la liberación de los neurotransmisores y de la maquinaria responsable de esta actividad. La **hipótesis de la inactivación de los sitios de liberación** explica que la fusión de una vesícula al sitio de liberación puede inhibir la fusión de la siguiente vesícula y generar depresión presináptica^{2,3,6}. También, el flujo de calcio hacia el interior del botón presináptico podría jugar un papel relevante en la depresión presináptica. Proteínas sensoras que interactúan con los canales de calcio como la **calmodulina**, la **proteína unidora de calcio I** o la **proteína neuronal sensora de calcio I** están involucradas en el flujo de calcio, así que alteraciones en la función de dichas proteínas están relacionadas con la depresión presináptica^{2,3,6}. Por otro lado, se ha indicado en estudios que la depresión a corto plazo involucra la actividad de receptores metabotrópicos y ionotrópicos presinápticos. Receptores presinápticos sensibles a GABA, glutamato y adenosina que se encuentran en el espacio intersináptico podrían funcionar como sensores que, de alguna manera, lograrían reducir la liberación del neurotransmisor liberado en esa sinapsis o en sinapsis vecinas^{2,3,6}.

Es importante destacar que del otro lado de la sinapsis en la neurona postsináptica también suceden eventos importantes involucrados en la plasticidad cerebral. La activación del receptor postsináptico por el neurotransmisor despolariza la membrana postsináptica y produce un potencial postsináptico excitatorio. También sucede que la activación del receptor postsináptico por el neurotransmisor hiperpolariza la membrana postsináptica y produce un potencial postsináptico inhibitorio. Katz y col., demostraron la presencia de pequeñas despolarizaciones que denominaron potenciales en miniatura o cuantos, que se producían cuando se liberaba el neurotransmisor de una vesícula presináptica hacia la membrana postsináptica. Así se concluye que la sumatoria de esos pequeños potenciales daba como resultado los potenciales más grandes^{2,3,6}.

El glutamato es el neurotransmisor excitatorio por excelencia y uno de los más estudiados; se ha demostrado que la liberación de este neurotransmisor hacia la membrana postsináptica produce la activación de receptores específicos que pueden ser ionotrópicos (cuya estructura incluye un canal para sodio, calcio o potasio) o metabotrópicos (asociados a proteínas G, que desencadenan cascadas moleculares que modifican el funcionamiento de la membrana, del citoplasma o del núcleo celular).

Entre los receptores ionotrópicos tenemos tres: N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido α -amino-3 hidroxil-5 metil-4 isoxazolpropiónico (AMPA) y kainato^{2,3,6,7}. El receptor AMPA es

responsable de la aparición rápida de potenciales postsinápticos excitatorios en muchas regiones del cerebro. Los receptores NMDA, a su vez, requieren para su activación la unión del agonista glutamato y de coagonistas como Glicina y/o D-serina. Cuando la membrana se encuentra en reposo, el canal suele estar bloqueado por un ion Mg^{++} , que se desprende transitoriamente cuando la membrana se despolariza. Este canal tiene una alta conductancia al Ca^{++} , lo cual es muy importante debido a la cantidad de funciones que dependen del flujo de este ion. Estos canales de glutamato se han estudiado en relación con los eventos de plasticidad a corto plazo como con los de plasticidad a largo plazo^{2,3,6}.



3.- Plasticidad a largo plazo

De manera similar a la plasticidad a corto plazo, la plasticidad a largo plazo involucra dos procesos fundamentales, la potenciación a largo plazo (LTP) y la depresión a largo plazo (LTD).

La potenciación a largo plazo consta de tres fases temporalmente diferenciadas^{2,3}:

a) Inducción, que son los eventos iniciales a través de los cuales tras la estimulación de alta frecuencia se produce una activación inicial de los receptores para glutamato tipo AMPA. La consecuente despolarización activa los receptores tipo NMDA y facilita el ingreso de iones Ca^{++} a la dendrita de la célula postsináptica. El incremento de los niveles de calcio activa una cascada de señales intracelulares que conducen a cambios importantes a nivel postsináptico. Es de destacar que en este proceso se involucran

proteínas denominadas proteína-cinasas, entre las que se menciona la **proteína-cinasa dependiente de calcio y calmodulina (Ca-CamK-II)**, la cual una vez activada, promueve cambios cualitativos y cuantitativos en los receptores tipo AMPA. Además de incrementar la capacidad conductiva de estas proteínas, genera cambios en el tráfico de estos receptores, lo que se traduce en una mejora de la eficiencia sináptica. Algunos autores afirman que la espina dendrítica sufre procesos de expansión que soporta el incremento cuantitativo de proteínas de membrana. Otra proteína importante en este proceso es la **proteína-cinasa C (PKC)** cuya acción depende de la presencia de Ca^{++} y diacilglicerol (DAG). Esta proteína permanece activada por periodos más prolongados y afecta aparentemente a las etapas posteriores de la potenciación a largo plazo y tiene una nula respuesta a la activación de receptores tipo NMDA^{2,3}. Asimismo, intervienen en este proceso la **proteína-cinasa A (PKA)**, que se activa cuando los niveles de AMPc se elevan y activan a otras proteínas a través de la fosforilación. También actúa activando el factor de transcripción **CREB (proteína de unión al elemento de respuesta de AMPc)**. La PKA interviene en la inducción de la potenciación a largo plazo en el cerebro adulto, coadyuvando a la activación de la **Ca-CamK-II**. Finalmente, otras proteínas relacionadas con el proceso de la inducción son la **fosfatidil inositol 3-cinasa** (que interviene en el tráfico de receptores tipo AMPA) y la **tirosina-cinasa** (que modula la actividad de los receptores NMDA)^{2,3}.

b) **Expresión y mantenimiento**, por los cuales la incorporación y la mejora de la capacidad conductiva de los receptores tipo AMPA en los sitios sinápticos estimulados representa un factor clave en la expresión de la potenciación a largo plazo. La **Ca-CamK-II** en su forma autofosforilada suele moverse a los sitios de alta densidad sináptica y promueve cambios tanto funcionales como estructurales en las sinapsis expuestas a estímulos tetanizantes. Esto ha cobrado fuerza a través de la **hipótesis del cambio molecular**. Es decir, tanto presinápticamente como postsinápticamente, ocurren modificaciones que contribuyen a la permanencia del incremento en la eficacia sináptica. Se han estudiado elementos que funcionen como mensajeros retrógrados que comuniquen ambos lados de la unidad sináptica, algunos que se han sugerido son el óxido nítrico (NO) y el ácido araquidónico. También se ha estudiado la neurotrofina **factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)**, y otras neurotrofinas, pero aún queda pendiente su confirmación. Otros candidatos son algunas moléculas de adhesión celular como **NCAM (molécula de adhesión intracelular neural)**, que también podrían enviar señales retrógradas. Adicionalmente, se ha sugerido que la propia expansión dendrítica podría ser la señal

retrógrada, pues el lado presináptico podría tener algún tipo de sensibilidad a la fuerza mecánica que la espina dendrítica ejerce durante su proceso de expansión y así modificar su actividad.

Por otro lado, se ha planteado que la síntesis de proteínas juega un papel fundamental en la potenciación a largo plazo, pues garantizaría su duración. Es así como se ha acuñado el término de **proteínas asociadas a la plasticidad**, entre los cuales se incluyen un centenar de proteínas como protooncogenes, factores de transcripción y genes estructurales^{2,3}. De acuerdo con los datos más recientes, la actividad inicial para encender la actividad sintética podría estar dada por moléculas de señalización como **PKA, Ca-CamK-IV Y MAPK (proteínas-cinasas activadas por mitógenos)**. Estas proteínas activarían el factor de transcripción **CREB** o los genes de activación temprana como ***zif-218, c-fos, c-jun, jun-B* o la subunidad alfa de la PK-II**^{2,3}. Entre los productos de los genes que se activan inicialmente se encuentran algunos que funcionan como factores de transcripción para otros genes. Luego de eso, viene una segunda oleada de síntesis de proteínas más específica de la actividad sináptica local. Por ejemplo, la regulación de la **proteína Arc**, que es un componente citoplasmático ubicado por lo general en la densidad postsináptica que interviene en varias vías de señalización y es regulado por el factor de transcripción CREB. Los cambios en su actividad sintética se manifiestan como cambios en el tráfico de receptores tipo AMPA y modifican la eficacia sináptica. Como se menciona líneas arriba, se producen cambios estructurales postsinápticos, entre los más reportados tenemos: el crecimiento de nuevas espinas dendríticas, el ensanchamiento de las espinas ya existentes incluyendo sus zonas de densidad postsináptica y la división de una espina o densidad postsináptica sencilla en dos unidades funcionales distintas. Los elementos del citoesqueleto denominados **F-actina** y **G-actina** han ganado en los últimos años un papel importante en lo referente a la remodelación estructural^{2,3}.

La depresión sináptica a largo plazo es un fenómeno estrechamente relacionado con la plasticidad cerebral. Consiste en la disminución de la eficacia sináptica en respuesta a un tipo particular de estimulación. Se observó que este fenómeno sucede en el hipocampo al recibir estimulación de baja frecuencia (0,5 – 3 Hz), aunque también se ha descrito en el cerebelo, cuerpo estriado, corteza visual, corteza prefrontal y corteza perirrinal^{2,3}. Actualmente se estipula que existen dos tipos de depresión a largo plazo: una que depende del receptor de NMDA y otra que depende del receptor **mGluR**. También se ha clasificado la depresión a largo plazo en dos formas: la homosináptica y la

heterosináptica, dependiendo de si se produce en la misma sinapsis o en sinapsis que no han sido estimuladas o permanecen inactivas.

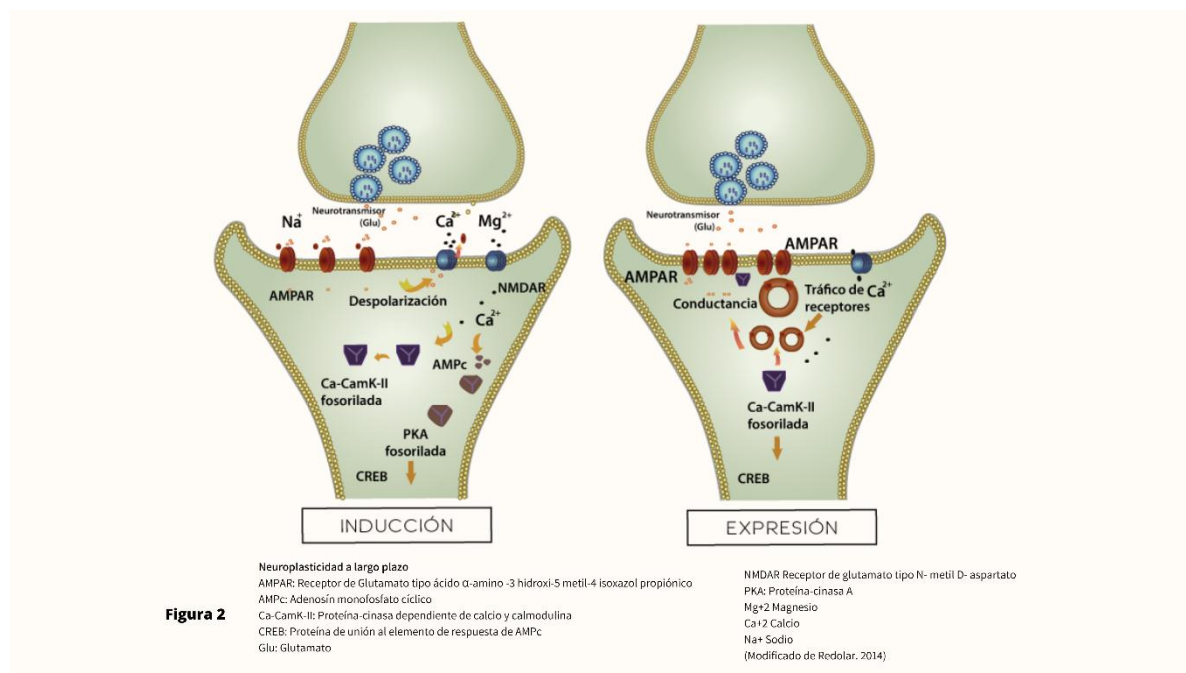
Asimismo, se ha descrito la **depresión a largo plazo asociativa**, que es una variación que se induce mediante el apareamiento asincrónico de las actividades presináptica y postsináptica y se la considera de tipo homosináptica, pero con la diferencia de que en este tipo de depresión a largo plazo la actividad postsináptica es aportada por aferentes vecinas, activada de manera conjunta o alternada con la segunda aferencia. Se ha descrito también el fenómeno llamado **despotenciación**, que sucede cuando en una sinapsis previamente potenciada se aplica una serie de estímulos de baja frecuencia y, como consecuencia, la eficacia sináptica regresa a los niveles basales registrados antes del tétanos inicial^{2,3}.

La depresión a largo plazo consta de tres fases similares a la potenciación a largo plazo:

a) Inducción, por la cual a través de la aplicación de varios estímulos (600-900 pulsos de baja frecuencia) se logra fenómenos que guardan cierta similitud con la potenciación de largo plazo. La inducción típica involucra a los receptores NMDA y está relacionada con el flujo de Ca^{++} hacia el interior de la parte postsináptica y la modulación de cascadas metabólicas dependientes de fosfatasa. Este flujo de Ca^{++} , no es igual que en la potenciación a largo plazo, la membrana postsináptica solo está despolarizada levemente y además el receptor NMDA continúa bloqueando el ion Mg^{++} , por lo tanto, el flujo de Ca^{++} es menor que cuando el receptor NMDA está totalmente activado. Las proteínas sensibles al Ca^{++} que se han estudiado con relación a la depresión a largo plazo son la proteína **fosfatasa 1, la PKC y la PKA**. Contrariamente a la potenciación a largo plazo, en la depresión a largo plazo no es la fosforilación sino más bien la desfosforilación el mecanismo implicado. También están involucrados **canales de Ca^{++} operados por voltaje (VGCC)** y el incremento de Ca^{++} facilitado por **mGluR**. Debe manifestarse que se han descrito en distintas partes del cerebro modulaciones por otros neurotransmisores como dopamina, acetilcolina, serotonina y noradrenalina^{2,3}.

b) Expresión y mantenimiento, por la cual en la depresión a largo plazo se han descrito cambios en la distribución, cantidad o propiedades de los receptores AMPA. Se sabe que los receptores AMPA tiene cuatro subunidades (GluR1, GluR2, GluR3 y GluR4), que difieren entre ellos por su secuencia de aminoácidos, la cual determina el tipo de interacción del receptor con las proteínas postsinápticas. En la depresión a largo plazo un aminoácido llamado **Ser-845** es desfosforilado selectivamente por PKA y ello disminuye la probabilidad de apertura de canales AMPA, con la consecuente disminución de la

capacidad conductiva. El mecanismo que permite que el número de receptores AMPA disminuya en la membrana postsináptica es la endocitosis. La interacción del dominio carboxilo terminal del receptor AMPA con proteínas del lado intracelular promueve que este sea internalizado y distribuido dentro de la neurona. Este proceso involucra tanto a la subunidad GluR2 como al **complejo proteico AP2**. Cambios en la síntesis y funcionamiento de proteínas también son relevantes en la depresión a largo plazo. Por ejemplo, una proteína de la densidad postsináptica denominada **PSD-95** se degrada en las fases posteriores de la depresión a largo plazo^{2,3}.



4.- Neuroplasticidad celular

Desde los conceptos iniciales clásicos como los propuestos por Ramón y Cajal, en los que se sostenía que el cerebro no era capaz de generar nuevas células nerviosas, hasta los estudios modernos en que se abandona esta afirmación, se han producido innumerables trabajos tanto de neurofisiología y clínica arribando al concepto de neuroplasticidad celular actual. Hoy se sabe que tanto neuronas como neuroglías son componentes celulares del SNC con capacidad de neuroregeneración y que se siguen produciendo células nerviosas aun en la edad adulta y en sitios y condiciones cruciales para una adecuada función cognitiva^{2,3,4,5}. Los estudios de neuroplasticidad cerebral se han hecho en distintas partes del SNC como la corteza visual, los núcleos basales o el cerebelo; sin embargo, es el hipocampo el sitio con mayores investigaciones^{2,3}. El componente neuronal de la formación hipocampal, conocido como **circuito neuronal trisináptico**, recibe aferencias de las distintas cortezas de asociación.

La información de estas estructuras es llevada a las cortezas parahipocampal y perirrinal, para ser reunidas luego en la corteza entorrinal. De esta última, es llevada a la circunvolución dentada a través de las vías perforantes. La vía de las fibras musgosas lleva esa información a la zona denominada CA3, que se proyecta después a la zona CA1 por las colaterales de Schaffer. Finalmente, se dirige al subículo y la información regresa a la corteza entorrinal. De esta manera el circuito se retroalimenta y es la corteza entorrinal la principal fuente de aferencias y eferencias^{2,3,7}.

Muchas células nuevas que se generan en la zona subgranular de la circunvolución dentada del hipocampo migran radialmente distancias cortas y se integran con la circunvolución dentada como células granulares excitatorias. Esta integración hace suponer que procesos como el aprendizaje, la memoria espacial y asociativa, así como la detección de configuraciones espaciales novedosas, están íntimamente relacionados con el proceso de neuroplasticidad^{2,3}.

La neurogénesis, que es el nacimiento de nuevas neuronas en el cerebro adulto, se continúa con los procesos de supervivencia, diferenciación, migración e integración en un ambiente celular con condiciones específicas. Las nuevas neuronas son distintas, en el momento de su nacimiento, a las células neuronales maduras. Inicialmente, son células silentes; es decir no tienen conexiones, ni son capaces de producir, integrar o conducir impulsos nerviosos de manera óptima. Durante las primeras semanas de neurogénesis se evidencia un cambio en su funcionamiento y estructura: el árbol dendrítico crece, y se producen proyecciones axonales que se dirigen a la región CA3^{2,4,5}. Además, se producen cambios en la capacidad de transmitir información eléctrica como el umbral de activación, la resistencia y la capacitancia de la membrana. En los roedores se necesita más o menos dos meses para que se evidencie que una neurona nueva manifieste todas sus propiedades morfológicas y fisiológicas similares a una neurona madura. Sin embargo, persiste la controversia de si estas nuevas neuronas, teniendo propiedades fisiológicas distintas de las neuronas maduras, tienen un papel importante en los procesos de aprendizaje y memoria y se han probado distintos tipos de estimulación, ya sea con factores neurotróficos, dietas y estimulación cognitiva^{2,3}.

Una posibilidad plausible es que estas nuevas neuronas faciliten la transferencia del hipocampo hacia distintas zonas de la corteza a través de la modulación negativa del circuito hipocampal, que puede ser compitiendo con las neuronas maduras por el **input excitatorio** o bien activando interneuronas inhibitorias para generar una menor dependencia del procesamiento de la información. Se sugiere que las neuronas jóvenes

podrían estar involucradas, por ejemplo, en hacer distinciones entre las experiencias similares y, las neuronas viejas, en la compleción de patrones para facilitar la recuperación de la información ^{2,3}.

5.- Conclusión

La neuroplasticidad cerebral puede abarcar distintos procesos morfológicos y fisiológicos como la formación de nuevas neuronas, regeneración de axones, generación de nuevas sinapsis, hasta sutiles cambios moleculares que alteran el funcionamiento de los neurotransmisores. Cada neurona es sustentada por una unidad trófica que incluye otras neuronas, glías, vasos sanguíneos y matriz extracelular. Las modificaciones de las capacidades funcionales de las sinapsis, así como los cambios en la conductividad sináptica, se consideran actualmente fundamentos fisiológicos del aprendizaje y la memoria, aunque hay todavía mucha investigación por realizar para definir con mayor detalle los alcances de estos nuevos conocimientos.

Bibliografía

1. Aguilar-Rebolledo. F. Plasticidad cerebral. Parte 1. Rev Med IMSS 2003; 41 (1): 55-64.
2. Jáuregui-Huerta F, García-Estrada J, Ramos-Zúñiga R, Luquín de Anda S. Mecanismos celulares y moleculares de la plasticidad cerebral y la cognición. En Redolar Neurociencia Cognitiva. Cap. 6. Editorial Médica Panamericana S.A. 2014. Madrid.
3. Bergado-Rosado JA, Almaguer Melian W. Mecanismos celulares de la neuroplasticidad. Rev Neurol 2000; 31 (11): 1074-1095.
4. Morales B, Rozas C, Pancetti F, Kirkwood A. Períodos críticos de plasticidad cortical. Rev Neurol 2003; 37 (8): 739-743
5. Pascual-Castroviejo I. Plasticidad cerebral. Rev Neurol (Barc) 1996; 24 (135): 1361-1366.
6. Colino A, Muñoz J, Vara H. Plasticidad sináptica a corto plazo. Rev Neurol 2002; 34 (6): 593-599
7. Splittgerber R. Snell Neuroanatomía. 8va edición. Wolters Kluwer. Barcelona. 2019.
8. Krebs C et al. Neurociencia. 2da edición. Wolters Kluwer. Barcelona. 2019.