Descargado el: 18-11-2026 ISSN 1727-897X

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La neuroplasticidad en la enfermedad de Alzheimer: una alternativa terapéutica a nivel molecular

Neuroplasticity in Alzheimer's disease: a therapeutic alternative at the molecular level

Noel Jesús Niebla Gómez[1] Rodolfo Javier Rivero Morey[1] Víctor René Navarro Machado[1] Mariangel González León[1] Amanda Martínez Pérez[1]

[1] Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba

Cómo citar este artículo:
Niebla-Gómez N, Morey R, Navarro-Machado V, González-León M, Martínez-Pérez A. La neuroplasticidad en la enfermedad de Alzheimer: una alternativa terapéutica a nivel molecular. **Medisur** [revista en Internet]. 2020 [citado 2026 Nov 18]; 18(4):[aprox. 9 p.]. Disponible en: https://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4426

Resumen

Los mecanismos de neuroplasticidad del organismo constituyen la base de disímiles terapias que buscan potenciar tales efectos para alcanzar una relativa mejoría en gran número de enfermedades neurodegenerativas. Incluida dentro de este elevado número de afecciones, se destaca la enfermedad de Alzheimer, por su relación directa con las alarmantes cifras de envejecimiento poblacional en Cuba y el mundo. La presente revisión bibliográfica tuvo como objetivo describir las principales alternativas terapéuticas que tienen su basamento en el mecanismo de neuroplasticidad, aplicables en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Para ello se realizó una revisión de la literatura, y se identificaron publicaciones relevantes de los últimos cinco años. Se concluyó que, de acuerdo a las evidencias más sólidas encontradas, las alternativas terapéuticas fundamentales son las enfocadas en potenciar la plasticidad neuronal; destacándose dentro de este grupo de terapias, el ejercicio físico, la estimulación magnética transcraneal y el incremento de las concentraciones de factor neurotrófico derivado del cerebro. Resalta, especialmente, la estimulación magnética transcraneal repetitiva, por su demostrada capacidad para fomentar por disimiles vías plasticidad neuronal.

Palabras clave: Plasticidad neuronal, enfermedad de alzheimer, rehabilitación neurológica

Abstract

The neuroplasticity mechanisms of the organism form the basis of dissimilar therapies that seek to potentiate such effects to achieve relative improvement in a large number of neurodegenerative diseases. Included within this high number of conditions, Alzheimer's disease stands out, due to its direct relationship with the alarming figures of population aging in Cuba and the world. The objective of this bibliographic review was to describe the main therapeutic alternatives that are based on the neuroplasticity mechanism, applicable in patients with Alzheimer's disease. For this, a literature review was carried out, and relevant publications from the last five years were identified. It was concluded that, according to the strongest evidence found, the fundamental therapeutic alternatives are those focused on enhancing neuronal plasticity; standing out within this group of therapies, physical exercise, transcranial magnetic stimulation and increased concentrations of brain-derived neurotrophic factor. Especially notable the repetitive transcranial magnetic stimulation, due to its demonstrated ability to promote neuronal plasticity through different ways.

Key words: Neuronal plasticity, alzheimer disease, neurological rehabilitation

Aprobado: 2020-04-29 10:32:12

Correspondencia: Noel Jesús Niebla Gómez. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cienfuegos medrjrm980731@ucm.cfg.sld.cu

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso biológico, irreversible y universal, que con el transcurso del tiempo ocurre en todo ser vivo a consecuencia de la interacción de la genética del individuo y su medio ambiente. Hoy en día, la población mundial presenta altas cifras de personas envejecidas, lo cual constituye un punto importante de análisis para gran número de organizaciones, debido a las repercusiones de tal hecho para la sociedad en general.[1] Dichas cifras hacen que en el área de la salud se despierte una preocupación sostenida por la necesidad de comprender las principales causas de morbimortalidad geriátrica en el mundo, para que sobre esa base sea posible enfocar el trabajo de los profesionales de la salud. Entre las más importantes afecciones que tributan a este proceso, se encuentran las enfermedades crónicas degenerativas, como son las cardiovasculares y el cáncer; con destaque, dentro de este grupo, las enfermedades neurodegenerativas y particularmente, la enfermedad de Alzheimer (EA).[1,2]

Y es que, al tener en cuenta las principales variables demográficas de Cienfuegos, Cuba, e incluso, el mundo, y para actuar en consecuencia de que el deterioro cerebral constituye un factor que afecta a más del 10 % de las personas mayores de 60 años, para el cual no existe, actualmente, una forma efectiva de prevención,[3,4] se hace necesario profundizar en el estudio profundo de los diferentes subtipos de demencias, y dentro de ellos, la antes mencionada EA por su gran tasa de incidencia a escalas mundiales.

Desde su descripción por Alois Alzheimer, en 1906, el concepto de EA fue desarrollándose a lo largo de la historia. Kraepelin empleó el término por primera vez en la octava edición del *Manual de Psiquiatría* (1910); y un paso de avance importante que contribuyó en gran medida a la evolución del conocimiento sobre la enfermedad fue el realizado por diversas instituciones estadounidenses a finales del siglo XX e inicios del XXI.[5]

Es así como, junto con el avance de las neurociencias, se planteó la necesidad de perfilar criterios diagnósticos de consenso para la EA, y en 2011 se actualizan los criterios establecidos y se recomienda emplear el término “demencia debida a EA fisiopatológicamente probada”, para de esta forma evitar la incorrecta utilización del término. Recientemente, en 2018, se ha publicado una revisión de los criterios del 2011, haciendo énfasis en que el diagnóstico de EA no depende de los síntomas clínicos, sino de la presencia de biomarcadores.[5]

Tales avances, tanto en los métodos diagnósticos como en la conceptualización de términos, están determinados por cifras expuestas en el Reporte Mundial del Alzheimer de 2016, en el cual se plantea que la EA afecta a 47 millones de personas en todo el mundo, con un incremento respecto al año anterior de 9,9 millones de personas. En América Latina, 1,8 millones de personas padecen esta enfermedad, y esta cifra se espera que eleve a 4,1 millones para 2020, y a 9,1 millones para 2040, crecimiento muy similar al que presentan países como Canadá y Estados Unidos.[6]

En Cuba, la demencia y la EA se encuentran ubicadas como la sexta causa de muerte para ambos sexos, con cifras de defunciones para el 2018 de 5447 por cada 100 000 habitantes; y una mayor prevalencia en el sexo femenino. En este contexto, destacan algunas provincias, como es el caso de Cienfuegos, donde ocupa el quinto lugar dentro de las 35 principales causas de muerte (224 por cada 100 000 habitantes).[3,4]

Si se analizan los datos de las diversas variables demográficas, resulta posible comprender cómo el número de personas de la tercera edad en el mundo es cada vez mayor, y Cuba no se queda al margen de tales estadísticas. Es por ello que surge la necesidad de investigar con profundidad diversas patologías que tienen como denominador común la población envejecida, y dentro de ellas la EA, al ser la una de las afecciones neurodegenerativas con más alta tasa de incidencia y mortalidad en el mundo, América Latina y Cuba.

La EA aún no cuenta con un tratamiento eficaz para sus principales manifestaciones clínicas, y cuenta con un número muy reducido de opciones dentro de la terapia farmacológica (solo cuatro). Por ello, resulta importante ofrecer una revisión actualizada sobre las principales alternativas terapéuticas, resaltando las basadas en la estimulación de la plasticidad neuronal, por ser estas, según recientes evidencias científicas, las más acertadas en la búsqueda de una terapia definitiva.

El objetivo de este estudio es describir las principales alternativas terapéuticas en la EA,

que se basan en el mecanismo de neuroplasticidad.

DESARROLLO

Se realizó un análisis de las fuentes obtenidas por búsqueda automatizada de literatura primaria de calidad y veracidad demostradas. Se identificaron todas las publicaciones potencialmente relevantes de los últimos cinco años a partir de las palabras clave: plasticidad neuronal, enfermedad de Alzheimer y rehabilitación neurológica. La estrategia de búsqueda incluyó artículos originales, revisiones bibliográficas y meta-análisis. Las principales bases de datos revisadas fueron MEDLINE (PubMEd), SciELO, SCOPUS (SciencieDirect) y Elsevier. Para la selección de los trabajos fueron tomados en cuenta los siguientes criterios de inclusión: Se incluyeron todos los trabajos científicos de veracidad y calidad de la evidencia comprobada, disponibles a texto completo, tanto en español como inglés y con fecha de publicación entre los años 2015-2019 (aunque fue necesario trabajar con algunos publicados antes de este rango, debido a su relevancia dentro del tema). Se excluyeron todos los estudios con limitada o insuficiente calidad de la evidencia y que no estuviesen disponibles a texto completo. Se evitó el uso de datos citados por terceros. De los 42 artículos obtenidos inicialmente, 28 cumplieron los criterios de inclusión.

Muchos han sido los autores que a lo largo de la historia se han referido al desarrollo y recuperación del cerebro como un proceso estático e inmutable, que con la llegada de la adultez pierde esa funcionalidad de modificar su estructura. Está comprobada la capacidad o potencialidad universal, y durante toda la vida, del SNC para cambiar sus relaciones funcionales y estructurales en respuesta a estímulos externos o internos (factores genéticos y epigenéticos). Para ello se han empleado modernas técnicas de neuroimagen cerebral, las cuales han permitido reconceptualizar la dinámica y funcionamiento de dicho sistema.[7,8]

Existen pruebas concretas que demuestran tal capacidad del encéfalo para adaptarse a diversas circunstancias, no solo en las primeras etapas de la vida, sino en todas las edades, e incluso, en situaciones de lesión cerebral. A esta potencialidad cerebral se le denomina plasticidad neuronal o neuroplasticidad, y aunque sus orígenes están aún poco esclarecidos, disímiles son los autores que la conceptualizan.[7] Capdevila y colaboradores[8] (2007) definieron la neuroplasticidad como la potencialidad del Sistema Nervioso de modificarse como consecuencia de su propia actividad. Garcés y colaboradores,[7] en 2014, aportan un enfoque más amplio, al referirse a la plasticidad neuronal como la capacidad del Sistema Nervioso de cambiar su reactividad como resultado de activaciones sucesivas.

Una revisión exhaustiva de los principales artículos sobre el tema, conduce a plantear que la plasticidad neuronal constituye la capacidad innata y mantenida en el tiempo del SNC para modificar su estructura, y con ello, adaptarse a nuevas condiciones, lo cual le permite reaccionar o ajustarse a modificaciones internas y externas bajo condiciones fisiológicas y patológicas, en muchas ocasiones, logrando minimizar los efectos de las lesiones a través de cambios morfofuncionales.

Estos conceptos constituyen la base y fundamento de los procesos experimentales y clínicos de neurorrehabilitación, cuyas funciones se asocian a una optimización del funcionamiento de las redes cerebrales durante la filogenia, ontogenia y posteriores daños del sistema nervioso.[7] Derivados de la comprensión de estas funciones y términos, surgen diversos conceptos nuevos, como es el caso de la plasticidad natural y la plasticidad postlesional.

Resulta importante comprender, además, cuáles son las bases moleculares de dicho proceso. En lo que a plasticidad neuronal respecta, expertos como Bruce Dobkin subdividen el término en dos grupos: *plasticidad de redes neuronales* y *plasticidad en las sinapsis*. El primero de ellos se refiere a mecanismos cerebrales en los que su eje principal es la recuperación de la excitabilidad neuronal y la actividad en vías neuronales parcialmente indemnes. En el segundo, los fundamentos se hallan en la plasticidad sináptica, la regeneración axonal y la modulación neuronal de la señalización intracelular. Se incluyen también, la neurogénesis, la potenciación y la depresión a largo término de la transmisión sináptica;[7] por lo cual se impone describir tales procesos desde un basamento molecular, analizando los procesos genéticos, bioquímicos y fisiológicos que posibilitan se funcionamiento.

Procesos genéticos

Producto del desarrollo de trabajos genéticos y su potenciación, se dio inicio a una nutrida serie de descubrimientos que han revelado productos de genes inmediatos en la plasticidad sináptica (tipo gen FOX, Homer1a y NACC-1, CREB1, RGS2 entre otros), señalización proteica de cambios neuroplásticos en corteza, factores de crecimiento como el factor neurotrófico cerebral (BDNF, por sus siglas en inglés), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), el factor de crecimiento derivado de insulina (IGF, por sus siglas en inglés), la apoproteína E, entre otros.[7]

La homeostasis neuroplástica, mediada por el IGF y los mecanismos moleculares de la plasticidad sináptica, desempeñan un papel importante en la regulación de procesos neurogénicos (nacimiento celular, promoción, maduración y mantenimiento neuronal). El gen FOXP2 constituye uno de los genes más estudiados y se expresa en los ganglios basales, tálamo, olivas inferiores y cerebelo. Existen otros genes capaces de inducir mejoras en la neuroplasticidad, como los alelos ε2 y ε3 de las apoproteínas E, que presentan un vínculo estrecho con la elevación de la reparación sináptica. También destaca el factor neurotrófico BDFN (siglas en inglés de factor neutófico derivado del cerebro), que participa activamente en la plasticidad y el desarrollo neuronal, promueve el crecimiento celular y posibilita la supervivencia de las neuronas serotoninérgicas.[7,9]

En el estudio de Rosales y colaboradores, se ratifica lo anterior, incluso se exponen particularidades específicas de cada uno de ellos para actuar sobre los procesos de sinaptogénesis y de fortalecimiento de la actividad neuronal, todo lo cual contribuye a una potenciación de la plasticidad neuronal.

Procesos moleculares y fisiológicos

Actualmente se reconocen dos vías biomoleculares que intervienen en los procesos de potenciación a largo término (LTP) y depresión a largo término (LTD), procesos indispensables para consolidar la memoria y el olvido respectivamente. Dichas vías son la *plasticidad sináptica* (relacionado con modificaciones en la fuerza o intensidad en la sinapsis entre dos neuronas) y la *excitabilidad intrínseca* (dependiente de cambios en las propiedades de los canales iónicos), las cuales varían en dependencia del tipo de célula sobre el cual influyan.[7]

Desde el punto de vista molecular, uno de los elementos más indispensables que se requieren para llevar a cabo el fenómeno neuroplástico es la concentración y manejo celular del calcio (Ca^{2+}). La LTP depende de receptores tipo NMDA (N-metil-D-aspartato), AMPA, kainato; y el proceso LTD requiere canales L de Ca^{2+}, de receptores tipo NMDA y metabotrópicos de glutamato (RmGlu). El primer paso lo constituye la liberación pre-sináptica de glutamato y la despolarización neuronal post-sináptica, que elevan los niveles de Ca^{2+}. Una vez ocurrido lo anterior, a nivel de receptores transmembrana se da comienzo a una serie de rutas de señalización a través de proteínas kinasas y fosfatasas que inducen, mantienen o amplifican la plasticidad sináptica.[7,9]

El Ca^{2+} activa la proteína kinasa 2 dependiente de calmodulina (PKDCAL2), la cual fosforila la subunidad GluR1 AMPAR. Cuando se libera dopamina, noradrenalina o adenosina, los receptores dopamina D1, β-adrenérgicos y de adenosina tipo 2A, utilizan proteínas G acopladas para activar adenilato ciclasa, y así, inducir LTP. Si el interés de la red neuronal —de acuerdo a las señales de entrada— es producir una forma de plasticidad sináptica estable y persistente, se requiere de vías que involucren la actividad tirosín kinasas, y que modulen la transcripción genética y la transducción proteica.[7,9]

Plasticidad extraneuronal

Los fenómenos de neuroplasticidad no solo ocurren a nivel del ambiente intraneuronal, sino que también existen procesos en el ambiente extracelular, ya sea inducción de moléculas de adhesión celular o procesos plásticos asociados al astrocito. Se requiere, además, de la participación de la neuroglia que ejecuta acciones de neovascularización, regulación energética y metabólica, regulación astrocítica del calcio para sinaptogénesis (mediados por las trombospodinas), y señalización neuronal. Por lo tanto, es importante definir que existen procesos neuroplásticos de orden extraneuronal, donde se destaca el papel de los astrocitos, por su relación activa con todo el proceso de regulación y sinaptogénesis.[7,10,11]

En estos procesos resulta importante la presencia del ácido polisiálico (APS), asociado a la familia de inmunoglobulinas, y a las moléculas neuronales de adhesión celular (NCAM, por sus siglas en inglés), y ejerce funciones durante la regeneración de axones y dendritas después de

una lesión, identificada su expresión en regiones plásticas cerebrales.[7,10]

Una vez abordados los mecanismos que participan en la estimulación de los procesos de neuroplasticidad, es necesario esclarecer el hecho de que ninguno de estos fenómenos ocurre de manera aislada, sino que la eficaz expresión de todo lo antes planteado depende muy exclusivamente de la conjunción e integración estrecha de cada uno de ellos, que, aunque se analicen de forma aislada, constituyen en la práctica unidades indisolubles.

Como se ha expresado anteriormente, la EA constituye un problema para la salud mundial por su alta tasa de incidencia, sobre todo en las personas de la tercera edad. El desarrollo de métodos eficaces y con el suficiente grado de validez científica para su tratamiento, es un importante reto en la actualidad. Pero no es posible hablar de medios terapéuticos si primeramente no se comprenden aspectos importantes sobre la etiología y principales factores de riesgo de la enfermedad.

Respecto a su etiología, no se conocen aún los factores causales que promueven la aparición y desarrollo de la EA, aunque se han propuesto diferentes teorías que ayudan a comprender el escenario en que se desarrollan los pacientes afectados. La mayoría de los expertos y artículos revisados coinciden en que su etiología es el resultado de la combinación de múltiples factores de riesgo modificables y no modificables (edad, sexo, historia familiar y genética, ambientales, y además el estilo de vida.[12,13,14,15]

Dicho proceso degenerativo neuronal es resultado de eventos citotóxicos desencadenados por la formación, agregación y depósito de los péptidos β-amiloides (βA); ello acontecería por medio de la proteína precursora del amiloide (APP), la cual produce un exceso en la producción de péptido βA y/o un defecto de su eliminación. La APP, al metabolizarse por la vía amiloidogénica, es capaz de alojarse en el espacio extracelular, transportarse hacia el interior de la célula y translocarse al núcleo, donde podría inducir la expresión de genes estimuladores de la muerte neuronal por apoptosis.[10,14,16,17]

La APP regula la supervivencia neuronal, la protección ante eventos tóxicos, la plasticidad sináptica y la adhesión celular, pero cuando se transforma en péptidos como el βA 42, interfiere en las sinapsis, disminuye la neuroplasticidad, altera el metabolismo energético, induce estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, y perturba la homeostasis del calcio celular; además de ser muy propenso a la agregación y elevadamente neurotóxico. Por todo esto, se acumula en forma de placas en el sistema límbico y la corteza asociativa, ejerciendo así efectos tóxicos en las sinapsis neuronales, junto a lo cual se estimularían las respuestas inflamatorias, la proteína Tau se hiperfosforilaría y formaría los ovillos neurofibrilares, que se acumularían en las sinapsis y en los cuerpos neuronales, ocasionando la apoptosis y un déficit de neurotransmisores. Toda esta cascada de procesos concluye, presuntamente, en la instauración de la demencia.[1,10,18,19]

A lo anterior se añaden conocimientos adquiridos mediante otros estudios recientes que demuestran que la acetilación de histonas y metilación del ADN participan en la etiología de la EA. Es decir, que se encuentra asociada con un incremento en la acetilación de histonas y con la disminución del proceso de metilación. Tal suposición es apoyada por resultados en cultivos neuronales.[9,20]

¿Cómo se aplican, entonces, estos elementos a la neurorrehabilitación del paciente con Alzheimer? En los tiempos actuales, existen solo cuatro fármacos aprobados para el tratamiento de la EA, los cuales, de acuerdo a su principio activo, son: el donepezilo, la galantamina, la rivastigmina y la memantina.[14] Sin embargo, es válido destacar que existen muchos artículos que demuestran que ninguna de estas opciones representa una cura para la EA, ya que sus efectos son solo paliativos, con eficacia disminuida con el paso del tiempo. De ahí la importancia de la búsqueda de medidas terapéuticas alternativas, que produzcan resultados con la validez científica necesaria. Dentro de este grupo resaltan las terapias enfocadas en fortalecer la neuroplasticidad del paciente con EA. Estas tienen como objetivos minimizar y ralentizar el declive cognitivo y físico, así como mantener o mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Todo lo descrito con antes, evidencia la relevancia de estos procesos para el mejoramiento de la EA. Dentro de estas terapias destacan varias, por su demostrada efectividad: el ejercicio físico, la estimulación de factores neurotróficos, como el BDFN, destacando el papel de los astrocitos; la incorporación a la dieta de agentes antioxidantes y del omega 3; y las

diferentes técnicas de estimulación cerebral, en especial la estimulación magnética transcraneal.[13,14,16,20,21]

Respecto al ejercicio físico, diversos estudios refieren demostrar la obtención de gran número de efectos beneficiosos con esta práctica, tales como la mejora de la función cognitiva. En pacientes con EA, primeramente se retrasa el inicio de esta, e incluso, se ralentiza su progresión; esto, con base en la potenciación de eventos neuroplásticos.[13,14,17,19]

Varios artículos refieren que, durante la EA tienen lugar en el organismo diversos mecanismos de expresión proteica anormal y la formación de placas neuríticas. Existen evidencias científicas que demuestra que el ejercicio podría reducir dichas proteínas al promover la disminución del acúmulo de las placas amiloideas, y reducir la formación de ovillos neurofibrilares; efectos todos, fundamentados por eventos muy estrechamente vinculados con la plasticidad neuronal.[4,13,18]

Flujo sanguíneo cerebral

En personas con EA, la disminución marcada de la circulación sanguínea cerebral es un hecho conocido. Con referencia a ello, se ha confirmado que la práctica de ejercicio físico aeróbico incrementa el flujo sanguíneo cerebral como consecuencia del aumento de la actividad neuronal y del metabolismo, favoreciendo el correcto funcionamiento de este mecanismo, que garantiza el aporte adecuado de oxígeno al cerebro.[13,17] Ante este hecho innegable, los autores concuerdan con un gran número de fuentes que reconocen la capacidad de este estado adaptativo de estimular el rendimiento cognitivo, la perfusión cerebral y la elevación de la actividad y acción neuronal.

Hipometabolismo y acetilcolina

La EA tiene una estrecha relación con alteraciones metabólicas que surgen de una reducción progresiva de los procesos metabólicos del cerebro. Estas alteraciones favorecen la neurodegeneración, ya que se intensifica la formación de placas neuríticas, y se generan especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, de modo que los niveles de estrés oxidativo intensifican todavía más el proceso degenerativo neuronal.[1,10,13] Se establece, además, una reducción importante de las neuronas colinérgicas, lo que demuestra la reducción en el contenido de acetilcolina encontrada en este tipo de pacientes. Dicho neurotransmisor está involucrado en la regulación de muchas de las actividades cerebrales, por lo que es importante mantener estables sus niveles.[13,14]

En este sentido, el ejercicio físico posibilita una doble función: mejora los niveles de glucosa en sangre y contribuye a la regulación de la homeostasis; y estimula la expresión genética de factores de crecimiento neurales directamente ligados a la neurogénesis, a la producción de neurotransmisores, y a la sinaptogénesis, especialmente en la región del hipocampo, donde el proceso degenerativo de la EA tiene mayor número de consecuencias.[7,13,18]

Factores neurotróficos

Otro de los efectos beneficiosos del ejercicio físico se encuentra a nivel de los factores neurotróficos, especialmente en el BDNF. Como se describía anteriormente, dicha proteína actúa muy positivamente en la funcionalidad del encéfalo por medio del desarrollo neuronal y la potenciación de la plasticidad cerebral y sináptica. Está demostrado que las personas mayores, con o sin EA, tienden a presentar concentraciones más bajas de BDNF como consecuencia del envejecimiento, y estas son más reducidas en las personas con Alzheimer.[7,8,13,18,19]

En este sentido, muchas evidencias señalan que la práctica de actividades aeróbicas eleva las concentraciones circulantes y centrales de BDNF, que mejoran la función neuronal y la plasticidad sináptica, sobre todo en la región del hipocampo. Recientemente, un estudio ha demostrado, que los ejercicios multimodales tienen un efecto positivo, al aumentar las concentraciones de BDNF en ancianos con deterioro cognitivo. Por lo que, el ejercicio puede ayudar a mejorar la cognición y los niveles de dicho factor.[7,13,18]

Las evidencias existentes hasta el momento permiten afirmar que la práctica de ejercicio físico es una alternativa eficiente, que promueve la elevación de las concentraciones de BDFN, al incidir en muchos otros procesos cerebrales y, por lo tanto, potencia la plasticidad neuronal y mejora el desarrollo cognitivo. De hecho, se han realizado investigaciones experimentales en animales con déficits de memoria, en especial, en ratones. Un estudio realizado por De Pins y colaboradores[11] que diseñó un modelo genético

en el que los astrocitos, los cuales reaccionan en lugares donde se produce una lesión cerebral, producen BDNF de forma autorregulada. Dicho estudio logró que los animales incrementaran su efectividad durante la realización de diversos test cognitivos, hecho que demuestra que una terapia génica que aproveche las reacciones inflamatorias del cerebro, podría ser de gran beneficio para los pacientes con EA, dada su capacidad para estimular procesos de plasticidad neuronal.

Modificaciones epigenéticas

Otras investigaciones actualmente muy aceptadas son las relacionadas con las modificaciones epigenéticas, las cuales, producidas por gran variedad de estímulos ambientales, intervienen en la creación y el mantenimiento de la memoria a múltiples niveles. Es de resaltar en dicho proceso el mecanismo de la metilación de histonas. En relación con esto, estudios recientes sugieren que los donadores de metilo y/o los fármacos que actúan sobre su metabolismo pueden ser agentes terapéuticos potenciales para el tratamiento de la enfermedad.[7] Existe aún, a criterio de los autores, poca evidencia científica sobre el tema.

Papel de la nutrición

Otros estudios realizados se centran en aspecto nutricionales, confiriéndole un rol importante a la dieta de los pacientes con EA. Se ha documentado que el consumo de antioxidantes y el mantenimiento de niveles estables de omega 3 (AGPI ω-3) puede apoyar el desarrollo e integridad de las neuronas del cerebro, actuar como neuroprotector y mitigar el declive cognitivo. Tal es el caso de la ingesta de vitamina E, la cual retrasa la progresión de la EA respecto a los pacientes tratados con placebo, lo que apunta a una posible acción protectora de los antioxidantes para prevenir el desarrollo de la enfermedad. Es muy aceptada la teoría de efectividad de las dietas ricas en antioxidantes y omega 3, ya que se ha demostrado una mejora importante con una terapia antioxidante de alguna de las funciones cognitivas alteradas en la EA. Al reducir la toxicidad del péptido β-A.[20,21] A criterio de los autores, la evidencia científica respecto a esta alternativa es aún insuficiente, por lo que resulta necesario seguir potenciando la investigación en este aspecto.

Estimulación magnética transcraneal (EMT)

Las diversas técnicas de estimulación cerebral, han ido adquiriendo relevancia como alternativas terapéuticas, al modular funciones cognitivas importantes, y estimular, además, procesos como la neuroplasticidad. Se han obtenido resultados prometedores en relación al uso de estas en padecimientos como la EA.[22]

Existen diversos métodos para la estimulación cerebral, que se dividen en dos categorías: mecanismos invasivos y no invasivos. Dentro de los segundos, destaca la estimulación magnética transcraneal (EMT), que constituye una realidad terapéutica en determinadas enfermedades neurodegenerativas. Se basa en que el cerebro es adaptable a los cambios homeostáticos internos y externos. Dicha capacidad de adaptación o neuroplasticidad está presente también en las personas que han sufrido un daño cerebral adquirido. Constituye una técnica segura y no invasiva de estimulación de la corteza cerebral, que permite armonizar los diversos cambios neuronales producidos por una lesión, regulando de forma controlada la actividad cerebral. Entre los cambios derivados de la interacción de la EMT con la neurona, se encuentran los siguientes: electrofisiológicos (potenciales de membrana), bioquímicos y moleculares (señalización, neurotransmisores, genes, etc.) y celulares (crecimiento, diferenciación, etc.). Asimismo, la EMT ejerce también efectos importantes sobre la memoria, la mielinización, y en especial, sobre la neuroplasticidad. Es por ello que sus aplicaciones son múltiples y cada vez más amplias.[22,23]

Dentro de las diversas formas de EMT se encuentra la repetitiva (EMTr); esta crea un tren de pulsos de baja o alta frecuencia, durante milisegundos, proporcionando la capacidad de producir cambios en la excitabilidad, y ocasionando efectos reguladores neuronales perdurables. Estas propiedades la han convertido en la modalidad de EMT más empleada con fines terapéuticos.[22,23]

Los mecanismos por los que la EMTr produce sus efectos terapéuticos están empezando a descubrirse. Se habla de que interfiere en los fenómenos de apoptosis, en el equilibrio oxidativo intraneuronal y en el tejido cerebral; todo ello modificando la regulación y la actividad de ciertos factores de transcripción. Además, existen evidencias suficientes para afirmar que la EMTr modula la formación de genes de expresión inmediata temprana, como *c-Fos* y *c-Jun*, colaboradores en la respuesta inicial y precoz

ante el daño cerebral, la plasticidad neuronal y la neurodegeneración, genes que regulan la expresión de varios factores como el BDFN.[22,23]

Respecto a la neuroplasticidad, la EMTr interviene, además, en la reorganización de las conexiones cerebrales, lo cual se revierte en una mayor eficiencia de las redes interneuronales, y en la producción y liberación de los neurotransmisores y neurohormonas como la dopamina, la serotonina, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), el glutamato y la melatonina. Todos ellos, importantes neurotransmisores que modulan la actividad neuronal y la plasticidad cerebral.[21]

Ya se conoce que la EMTr incide favorablemente en tales mecanismos de neuroplasticidad, y que confiere efectos neuroprotectores que ayudan a personas afectadas por diversas enfermedades neurodegenerativas. Por todo ello, se ha investigado el posible uso de la EMTr como tratamiento coadyuvante de diversas enfermedades como la EA, y aunque si bien aún se precisan estudios más amplios y mejor diseñados para clarificar el nivel de evidencia exacto de la aplicación de la EMTr, en gran parte de ellos se les confiere a tales procederes efectos beneficiosos importantes, fundamentalmente a partir de la estimulación de cambios estructurales importantes. Ello posibilita la mejoría de las diversas manifestaciones clínicas que se presentan.[22,23,24]

En la actualidad, varios autores resaltan el papel de la EMT no solo para el tratamiento de la EA, sino también en su diagnóstico, como coadyuvante junto a los biomarcadores de proteínas β-amiloides.[25,26] Resaltan, además, otros como Dong[27] y Elder,[28] y sus respectivos equipos, quienes han desarrollado revisiones sistemáticas y metaanálisis que fundamentan la utilización de la EMT como una alternativa terapéutica de demostrada eficacia para pacientes con EA.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Alzheimer constituye un proceso de etiología multifactorial, asociada en algunos casos a factores que pueden ser modificados por la adopción de determinados estilos de vida; y en otros, a una predisposición genética. Entre las alternativas terapéuticas sobresalen las orientadas a estimular la plasticidad neuronal; entre ellas, el ejercicio físico, la elevación de los niveles de factor neurotrófico derivado del cerebro, la correcta nutrición de los pacientes y la potenciación de modificaciones epigenéticas. La estimulación magnética transcraneal repetitiva es la que más efectos beneficiosos ha demostrado en la rehabilitación neurológica de estos pacientes. Actualmente, no existe un método de eficacia absoluta para el tratamiento del Alzheimer, sin embargo, resaltan terapias que producen pequeñas modificaciones estructurales y moleculares en el sistema nervioso, que tienen su basamento en la potenciación de la neuroplasticidad.

Conflicto de interese: No existen.

Contribución de autoría: Idea conceptual: Noel Jesús Niebla Gómez, Rodolfo Javier Rivero Morey; revisión bibliográfica: Mariangel González León, Amanda Martínez Pérez; revisión crítica: todos los autores.

Financiación: Ninguna

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. León M, Cedeño R, Rivero R, Rivero J, García D, Bordón L. La teoría del estrés oxidativo como causa directa del envejecimiento celular. Medisur [revista en Internet]. 2018 [cited 11 Abr 2019] ; 16 (5): [aprox. 13p]. Available from: http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3798/2633.

2. Naranjo Y, Figueroa M, Cañizares R. Envejecimiento poblacional en Cuba. Gac Méd Espirit [revista en Internet]. 2015 [cited 26 May 2019] ; 17 (3): [aprox. 8p]. Available from: http://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/830/html_79.

3. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico, 2018 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2019. [cited 30 Abr 2019] Available from: http://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electrónico-Español-2018-ed-2019.pdf.

4. Cueto I, Díaz JC; Dirección Provincial de Registros Médicos y Estadísticas de Salud de Cienfuegos. Anuario estadístico de Salud. Cienfuegos, 2016. Medisur [revista en Internet]. 2018 [cited 30 Abr 2019] ; 16 (1): [aprox. 160p].

Available from: http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3880/2517.

5. Custodio N, Montesinos R, Alarcón J. Evolución histórica del concepto y criterios actuales para el diagnóstico de demencia. Rev Neuropsiquiatr [revista en Internet]. 2018 [cited 15 May 2018] ; 81 (4): [aprox. 26p]. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972018000400004.

6. Llibre JJ, Valhuerdi A, López AM, Noriega L, Porto R, Guerra MA, et al. Cuba's Aging and Alzheimer Longitudinal Study. MEDICC Rev. 2017 ; 19 (1): 31-5.

7. Garcés MV, Suárez JC. Neuroplasticidad: aspectos bioquímicos y neurofisiológicos. Revista CES Medicina [revista en Internet]. 2014 [cited 10 Abr 2019] ; 28 (1): [aprox. 14p]. Available from: https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4804461.pdf.

8. Capdevila V, García M. Neuroplasticidad y Enfermedad de Alzheimer. GEROINFO [revista en Internet]. 2007 [cited 5 May 2019] ; 2 (4): [aprox. 37p]. Available from: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/gericuba/neuroplasticidad_y_enfermedad_de_alzheimer.pdf.

9. Rosales MA, Ochoa AB, Juárez CI, Barros P. Mecanismos epigenéticos en el desarrollo de la memoria y su implicación. Rev Neurol [revista en Internet]. 2016 [cited 25 Abr 2019] ; 31 (9): [aprox. 50p]. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485314000310.

10. Lopategui I, Herrera A, Pentón G. Papel de la glía en la enfermedad de Alzheimer. Futuras implicaciones. Neurología [revista en Internet]. 2014 [cited 8 May 2019] ; 29 (5): [aprox. 14p]. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485312002757.

11. De Pins B, Cifuentes C, Thamila A, López L, Montalban E, Sancho A. Conditional BDNF delivery from astrocytes rescues memory deficits, spine density, and synaptic properties in the 5xFAD mouse model of Alzheimer Disease. J Neurosci. 2019 ; 39 (13): 2441-58.

12. Bosch R, Llibre JJ, Zayas T, Hernández E. Superar el estigma hacia la demencia, un reto para la sociedad cubana. Rev Haban Cienc Méd [revista en Internet]. 2017 [cited 15 May 2019] ; 16 (1): [aprox. 20p]. Available from: http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/1306/1543.

13. Nascimento CMC, Varela S, Ayan C, Cancela JM. Efectos del ejercicio físico y pautas básicas para su prescripción en la enfermedad de Alzheimer. Rev Andal Med Deporte [revista en Internet]. 2016 [cited 3 May 2019] ; 9 (1): [aprox. 18p]. Available from: https://www.elsevier.es/es-revista-revista-andaluza-medicina-del-deporte-284-articulo-efectos-del-ejercicio-fisico-pautas-S1888754615000581.

14. Folch J, Ettcheto M, Petrov D, Abad S, Pedrós I, Marin M, et al. Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína ß-amiloide. Neurología [revista en Internet]. 2018 [cited 28 May 2019] ; 33 (1): [aprox. 17p]. Available from: https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-avance-resumen-una-revision-los-avances-terapeutica-S021348531500064X.

15. Terrado SP, Serrano C, Galano ZG, Betancourt A, Jiménez MI. Enfermedad de Alzheimer: Algunos factores de riesgo modificables. Rev Inf Cient [revista en Internet]. 2018 [cited 15 May 2019] ; 96 (5): [aprox. 18p]. Available from: http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/1757.

16. Birba A, Ibáñez A, Sedeño L, Ferrari J, García AM, Zimerman M. Non-Invasive Brain Stimulation: A New Strategy in Mild Cognitive Impairment?. Front Aging Neurosci. 2017 ; 9: 16.

17. Saá Y, Sarmiento S, García JM, Martín JM, Navarro M, Rodríguez D, et al. Ejercicio y enfermedad de Alzheimer: el cuerpo como un todo. Rev Andal Med Deporte [revista en Internet]. 2017 [cited 15 May 2019] ; 10 (3): [aprox. 14p]. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1888-75462017000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=en.

18. Castro LE, Galvis CA. Efecto de la actividad física sobre el deterioro cognitivo y la demencia. Rev Cubana Salud Pública [revista en Internet]. 2018 [cited 30 May 2019] ; 44 (3): [aprox. 16p]. Available from: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662018000300010&lng=es.

19. Jakobs M, Fomenko A, Lozano AM, Kiening KL. Cellular, molecular, and clinical mechanisms of action of deep brain stimulation—a systematic review on established indications and outlook on future developments. EMBO Mol Med. 2019 ; 11 (4): e9575.

20. Jereb S, Asus N, Blumtritt M, Cirasino J, Diluca J, Glejzer M, et al. Neuroplasticidad y ácidos grasos omega 3 en adultos mayores. Diaeta [revista en Internet]. 2017 [cited 15 May 2019] ; 35 (160): [aprox. 13p]. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-73372017000300006&lng=es.

21. Urdaneta E, Barrenetxe J, Melero RM, Jordán J. Mecanismos reparadores neuronales en la enfermedad de Alzheimer. Rev Esp Geriatr Gerontol [revista en Internet]. 2007 [cited 2 Abr 2019] ; 41 (52): [aprox. 19p]. Available from: https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-pdf-13110093.

22. Chung Hung Ch, Hsien Yuan L, Chieh Hsin L. Brain Stimulation in Alzheimer's Disease. Front Psychiatry. 2018 ; 9: 201.

23. León M, Rodríguez ML, Sanjuán L, Benito J, García ER, Arce S. Evidencias actuales sobre la estimulación magnética transcraneal: Ampliando horizontes en el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular. Neurología [revista en Internet]. 2018 [cited 25 Abr 2019] ; 33 (7): [aprox. 27p]. Available from: https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0213485316300305?token=EF5FBAF7AA5DEB8F03D221153B86A4F8666E5DB02834F7EDC556E0339D00C26BAD02586C2D9A1799AAA80D873672B4C7.

24. González I, Sierra ME, León MQ, Mirabal Y, Vega VM, Perovani FL. Desórdenes conativos en la enfermedad de Alzheimer. Presentación de un caso. Rev Med Electrón [revista en Internet]. 2018 [cited 15 May 2019] ; 40 (1): [aprox. 10p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000100018.

25. Benussi A, Alberici A, Ferrari C, Cantoni V, Dell'Era V, Turrone R, et al. The impact of transcranial magnetic stimulation on diagnostic confidence in patients with Alzheimer disease. Alzheimers Res Ther. 2018 ; 10 (1): 94.

26. Padovani A, Benussi A, Cotelli MS, Ferrari C, Cantoni V, Dell'Era V, et al. Transcranial magnetic stimulation and amyloid markers in mild cognitive impairment: impact on diagnostic confidence and diagnostic accuracy. Alzheimers Res Ther. 2019 ; 11 (1): 95.

27. Dong X, Yan L, Huang L, Guan X, Dong C, Tao H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2018 ; 13 (10): e0205704.

28. Elder GJ, Taylor JP. Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation: treatments for cognitive and neuropsychiatric symptoms in the neurodegenerative dementias?. Alzheimers Res Ther. 2014 ; 6 (9): 74.