



LA NEUROPLASTICIDAD EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: UNA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA A NIVEL MOLECULAR

Autores: Noel Jesús Niebla Gómez¹, Rodolfo Javier Rivero Morey², Víctor René Navarro Machado³, Mariangel González León⁴, Amanda Martínez Pérez⁵.

¹ Estudiante de segundo año de la carrera de Medicina. Alumno Ayudante en la especialidad de Neurocirugía. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Correo electrónico: noenieblag001201@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8942-2071>

² Estudiante de cuarto año de la carrera de Medicina. Alumno Ayudante en la especialidad de Neurocirugía. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Correo: javiermorey98@nauta.cu. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2484-9597>

³ Dr. en medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Doctor en Ciencias de la Salud. Profesor Titular. Investigador Titular. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Correo: cpscsc@ucm.cfg.sld.cu. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1826-3928>

⁴ Estudiante de segundo año de la carrera de Medicina. Alumna Ayudante en la especialidad de Ginecología. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Correo: mariangelgonzalezleon@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7549-6325>

⁵ Estudiante de segundo año de la carrera de Medicina. Alumno Ayudante en la especialidad de Cardiología. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Correo: amandamartinezperez00@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8065-7405>

Resumen

Introducción: 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.

Objetivo: describir las principales alternativas terapéuticas que tienen su basamento en el mecanismo de neuroplasticidad para pacientes con enfermedad de Alzheimer. **Método:** se realizó una revisión de la literatura y se identificaron todas las publicaciones potencialmente relevantes de los últimos cinco años. La estrategia de búsqueda incluyó artículos originales, revisiones bibliográficas y meta-análisis. Las principales bases de datos revisadas fueron MEDLINE (PubMed), SciELO y SCOPUS (ScienceDirect). De los 42 artículos obtenidos, 28 cumplieron los criterios de inclusión y fueron citados en el presente trabajo.

Resultados: de acuerdo a las evidencias más sólidas encontradas, las alternativas terapéuticas más relevantes son las enfocadas en potenciar la plasticidad neuronal; destacándose dentro de este grupo terapias: el ejercicio físico, la estimulación magnética transcraneal y el incremento de las



concentraciones de factor neurotrófico derivado del cerebro. **Conclusiones:** La mayoría de las alternativas terapéuticas carecen de una sólida evidencia. Resalta, especialmente la estimulación magnética transcraneal repetitiva, por su demostrada capacidad para potenciar por disimiles vías plasticidad neuronal.

Palabras clave: Plasticidad Neuronal; Enfermedad de Alzheimer; Etiología; Rehabilitación Neurológica; Terapia.

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 que, sobre la sociedad en general, trae consigo tal hecho.[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 tal proceso se encuentran las enfermedades crónicas degenerativas como son las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Destacándose, además, dentro de esta área las enfermedades neurodegenerativas y particularmente, dentro de ellas, 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 a 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, a criterio de los autores, 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: y que constituye un importante reto para la salud mundial.

El concepto de EA fue desarrollándose a lo largo de la historia, desde su descripción por Alois Alzheimer en 1906, el término fue utilizado por primera vez por Kraepelin en la octava edición del "Manual de Psiquiatría" en 1910 y un paso de avance importante que contribuyó en gran medida a la construcción de 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 se hallan 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, hoy en día, 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, teniendo el sexo femenino las más altas cifras. Con cifras altas en determinadas provincias como Cienfuegos, donde ocupa el quinto lugar dentro de las 35 principales causas de muerte con cifras de 224 por cada 100 000 habitantes.[3,4]

Y es que, si se analizan las cifras 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 enfermedades neurodegenerativas con más alta tasa de incidencia y mortalidad en el mundo, América Latina y Cuba.

Los autores consideran necesario destacar que, esta enfermedad, aún no cuenta hoy en día con un tratamiento eficaz para sus principales manifestaciones clínicas, contando con un número muy reducido de opciones dentro de la terapia farmacológica (sólo cuatro). Hecho por el cual, resulta importante ofrecer una revisión actualizada sobre las principales alternativas terapéuticas para la EA; resaltando las basadas en la estimulación de la plasticidad neuronal por ser éstas, según las evidencias científicas más recientes las más acertadas en la búsqueda de una terapia definitiva. Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto se plantea la siguiente interrogante como problema de investigación: ¿Qué elementos caracterizan a la neuroplasticidad como una alternativa terapéutica a nivel molecular en pacientes con enfermedad de Alzheimer? Para responder la interrogante antes planteada, la presente revisión tiene como objetivo describir las principales alternativas terapéuticas que tienen su basamento en el mecanismo de neuroplasticidad para pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Método

Se realizó un análisis de las fuentes obtenidas por búsqueda automatizada de literatura primaria de calidad y veracidad demostrada. Se identificaron todas las publicaciones potencialmente relevantes de los últimos cinco años a partir de las



palabras claves: Alzheimer, neuroplasticidad, terapia, neurorrehabilitación. La estrategia de búsqueda incluyó artículos originales, revisiones bibliográficas y meta-análisis. Se incluyeron materiales en español e inglés con fecha de publicación entre los años 2015-2019. Las principales bases de datos revisadas fueron MEDLINE (PubMed), SciELO, SCOPUS (ScienceDirect) y Elsevier. En ellas se introdujeron términos como Neuroplasticity AND Alzheimer published in the last five years. 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, que estuviesen disponibles a texto completo, tanto en español como inglés y que estuviesen dentro del rango de años establecido. 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, primeramente, 28 cumplieron los criterios de inclusión y fueron citados en el presente trabajo. No se citaron en el trabajo revisiones sistemáticas obtenidas a través de Cochrane por no ser las mismas de demostrada efectividad.

Desarrollo

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. Hoy en día está comprobada la capacidad o potencialidad universal y durante toda la vida del Sistema Nervioso Central para cambiar sus relaciones funcionales y estructurales en respuesta a estímulos externos o internos (factores genéticos y epigenéticos). Para ello se ha hecho uso de modernas técnicas de neuroimagen cerebral las cuales han permitido reconceptualizar la dinámica y funcionamiento del mismo.[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 Pérez y col.[8] en 2007 definen la neuroplasticidad como la potencialidad del Sistema Nervioso de modificarse como consecuencia de su propia actividad. Según Garcés Vieira MV y col.[7] en 2014 aportan al término 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.

Los autores consideran que, luego de haber hecho una revisión exhaustiva a los principales artículos del tema, la plasticidad neuronal constituye la capacidad innata y mantenida en el tiempo del Sistema Nervioso Central 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 por lo que al referirse a las funciones de dicho proceso se habla de una optimización del funcionamiento de las redes cerebrales durante la filogenia, ontogenia y posteriores daños del sistema nervioso.[7] Derivándose de la comprensión de estas funciones y términos surgen diversos conceptos nuevos como es el caso de la plasticidad natural y la plasticidad post-lesional.

Resulta importante comprender, además, ¿cuáles son las bases moleculares de dicho proceso? Muchos expertos en lo que a plasticidad neuronal se respecta como Bruce Dobkin subdividen este 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 hace imperante describir tales procesos desde un basamento molecular analizando los procesos genéticos, bioquímicos y fisiológicos que posibilitan el funcionamiento de los mismos.

Procesos Genéticos:

Producto del desarrollo de trabajos genéticos y la potenciación de los mismos se dio inicio a una nutrida serie de descubrimientos que ha 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 $\epsilon 2$ y $\epsilon 3$ de las apoproteínas E, que presentan un vínculo estrecho con la elevación de la reparación sináptica. También destaca el factor neurotrófico BDNF 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-Reynoso y col.[9] titulado Mecanismos epigenéticos en el desarrollo de la memoria y su implicación en algunas enfermedades neurológicas, se ratifica lo anterior expuesto e incluso se exponen particularidades específicas de cada uno de ellos para actuar sobre los procesos de sinaptogénesis y de potenciación de la actividad neuronal todo lo cual contribuye a una potenciación de la plasticidad neuronal.

Procesos moleculares y fisiológicos:

Hoy en día se reconocen dos vías biomoleculares que intervienen en los procesos de potenciación a largo término (LTP) y depresión a largo término (LTD) procesos que resultan 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 al 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 los cuales 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 fosfatasa 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 sólo 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 destacándose 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 el ácido polisiálico (APS) el cual se encuentra asociado a la superfamilia de inmunoglobulinas y 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, siendo identificada su expresión en regiones plásticas cerebrales.[7,10]

Una vez abordados los mecanismos que participan en la estimulación de los procesos de neuroplasticidad, los autores consideran 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 por parte de los autores, la EA constituye un problema para la salud mundial por su alta tasa de incidencia sobre todo en las personas de la tercera edad. Constituyendo, por ello, un importante reto en la actualidad el desarrollo de métodos eficaces y con el suficiente grado de validez científica para su tratamiento. 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 su etiología, no se conoce 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 que se desarrolla en 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 (β A). Lo cual acontecería por medio de la proteína precursora del amiloide (APP), la cual produce un exceso en la producción de péptido β A y/o un defecto de su eliminación. La APP al metabolizarse por la vía amiloidogénica es capaz de alojarse en el espacio extracelular siendo transportado hacia el interior de la célula y translocado al núcleo, donde podría inducir la expresión de genes que estimularían 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 β A 42 interfiere en las sinapsis, disminuye la neuroplasticidad, altera el metabolismo energético, induce estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, y perturba la homeostasis del calcio celular. Siendo, además, muy



propenso a la agregación y elevadamente neurotóxico. Producto de lo cual 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, los cuales 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 cual se le añaden conocimientos adquiridos con otros estudios recientes que demuestran que la acetilación de histonas y metilación del ADN participan en la etiología de la EA. Por lo que, dicha patología se encuentra asociada con un incremento en la acetilación de histonas y a 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 4 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 resulta necesario destacar, a criterio de los autores, que existen muchos artículos que demuestran que ninguna de estas opciones representa una cura para la EA ya que sus efectos son solo atenuantes y con eficacia disminuida con el paso del tiempo.

Por lo cual, los autores consideran importante resaltar el papel que juega la búsqueda de medidas terapéuticas alternativas que produzcan resultados con la validez científica necesaria. Dentro de este grupo resaltan las terapias enfocadas en potenciar la neuroplasticidad del paciente con EA. Este tipo de terapia tiene como objetivos minimizar y ralentizar el declive cognitivo y físico, así como mantener o mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Con todo lo anteriormente descrito, los autores estiman que queda con ello demostrado la potencialidad que presentan 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 BDNF destacando el papel de los astrocitos en tal proceso, la incorporación a la dieta de agentes antioxidantes y del omega 3 y las diferentes técnicas de estimulación cerebral en especial dentro de ellas 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 la misma e incluso se ralentiza la progresión de la enfermedad siendo la base de



esto, como se mencionaba anteriormente, la potenciación de eventos neuroplásticos.[13,14,17,19]

Varios artículos refieren que durante la EA en el organismo tienen lugar diversos mecanismos de expresión proteica anormal y la formación de placas neuríticas. Existen evidencias científicas que demuestran que el ejercicio podría reducir dichas proteínas al promover la disminución del acúmulo de las placas amiloides y reducir la formación de ovillos neurofibrilares. Todos estos efectos fundamentados sobre la base de eventos muy estrechamente vinculados con la plasticidad neuronal.[4,13,14,18]

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 bibliografías las cuales 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] Estableciéndose, 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 los niveles del mismo.[13,14]

En este sentido, el ejercicio físico posibilita una doble función. Primeramente, mejora los niveles de glucosa en sangre y contribuye a la regulación del homeostasis de la misma, y segundo, en diversos artículos se demuestra que estimula la expresión génica 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

Otra 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. Hoy en día, está demostrado que las personas mayores, con o sin EA, tienden a presentar concentraciones más bajas de BDNF como consecuencia del envejecimiento, siendo en las personas con Alzheimer más reducida dicha concentración.[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 BDNF.[7,13,18]

Los autores consideran que, existe la bibliografía necesaria para afirmar que la práctica de ejercicio físico es una alternativa eficiente, que promueve la elevación de las concentraciones de BDNF repercutiendo 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 y en especial, un estudio realizado por De Pina y col.[13] en el cual se 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 provocó 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 por su capacidad para estimular procesos de plasticidad neuronal.

Modificaciones Epigenéticas:

Otras investigaciones actualmente muy aceptadas son las relacionadas con las modificaciones epigenéticas las cuales son producidas por gran variedad de estímulos ambientales e intervienen en la creación y el mantenimiento de la memoria a múltiples niveles. Destacando en dicho proceso, el mecanismo de la metilación de histonas. Por lo que, usando estos conocimientos se puede comprender entonces como 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 aspectos nutricionales, confiriéndole un rol importante a la dieta de los pacientes con EA. Y es que, según algunas investigaciones, 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 un posible papel protector de los antioxidantes para prevenir el desarrollo de esta enfermedad. Hoy en día, 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] La evidencia científica encontrada respecto a esta alternativa es aún, a criterio de los autores, 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 un especial papel como alternativas terapéuticas al modular funciones cognitivas importantes y estimular, además, procesos como la neuroplasticidad. Diversos estudios han demostrado resultados prometedores en relación al uso de estas en patologías como la EA.[22]

Existen diversos métodos para la estimulación cerebral los cuales se incluyen dentro de dos categorías: mecanismos invasivos y no invasivos. Dentro de estos destaca, la Estimulación Magnética Transcraneal (EMT). La cual constituye una realidad terapéutica en determinadas enfermedades neurodegenerativas. La base de esta terapia se halla 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. [22,23]

La EMT, 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, además, 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 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 destaca la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) la cual 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 que perduran. Estas propiedades la han convertido en la modalidad de EMT más empleada con fines terapéuticos.[22,23]



Resulta importante resaltar, a criterio de los autores, que los mecanismos por los que la EMTr produce sus efectos terapéuticos están empezando a descubrirse. Hoy en día 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 presenta 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 BDNF. [22,23]

Respecto a la neuroplasticidad, la EMTr, interviene, además, en la reorganización de las conexiones cerebrales, lo cual traduce 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]

Hoy en día se conoce que la EMTr, incide favorablemente en tales mecanismos de neuroplasticidad y 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 patologías 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 procedimientos efectos beneficiosos importantes fundamentalmente a partir de la estimulación de cambios estructurales importantes. Lo cual posibilita la mejoría de las diversas manifestaciones clínicas que presentan tales individuos.[22,23,24]

Los autores consideran necesario destacar que, existen en la actualidad gran número de estudios como los realizados por Benussi A y col.[25] y Padovani A y col.[26] en los cuales se resalta el papel de la EMT no sólo para el tratamiento de la EA, sino también como coadyuvante junto a los biomarcadores de proteínas β -amiloides en el diagnóstico de esta patología. Resaltan, además, otros autores como Dong X y col. [27] y Elder GJ[28] los cuales, a través de revisiones sistemáticas y metaanálisis 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 a factores que pueden ser modificados por distintos estilos de vida y los relacionados con una predisposición genética. Entre las alternativas terapéuticas sobresalen las encaminadas a estimular la plasticidad neuronal ya que poseen gran potencialidad para su utilización como alternativa terapéutica. Dentro de ellas destacan: 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.

Referencias Bibliográficas

1. León-Regal M, Cedeño-Morales R, Rivero-Morey R, Rivero-Morey J, García-Pérez D, Bordón-González L. La teoría del estrés oxidativo como causa directa del envejecimiento celular. *Medisur* [Internet]. 2018 Oct [citado 11 Abr 2019]; 16 (5): [aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3798>
2. Naranjo Hernández Y, Figueroa Linares M, Cañizares Marín R. Envejecimiento poblacional en Cuba. *Gac Méd Espirit* [Internet]. 2015 Dic [citado 26 Mayo 2019]; 17 (3): [aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S16088921201500300025&lng=es.
3. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico, 2018 [Internet]. La Habana; 2018 [citado 30 Abr 2019] Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2017/04/anuario-estadistico-de-salud2018.pdf>
4. Ministerio de Salud Pública. Dirección Provincial de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de salud. Cienfuegos, 2018 [Internet]. [citado 30 Abr 2019] Disponible en: <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. *Rev Neuropsiquiatr* [Internet]. 2018 Jun [citado 15 Mayo 2018]; 81(4): [aprox. 13 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.20453/rnp.v81i4.3438>
6. Llibre Rodríguez JJ, Valhuerdi Cepero A, López Medina AM, Noriega Fernández L, Porto Álvarez R, Guerra Hernández MA, et al. Cuba's Aging and Alzheimer Longitudinal Study. *MEDICC Rev* [Internet]. 2017 Ene [citado 13 Mayo 2019]; 19(1): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://mediccreview.org/cubas-aging-and-alzheimerlongitudinal-study/>
7. Garcés Vieira MV, Suárez Escudero JC. Neuroplasticidad: aspectos bioquímicos y neurofisiológicos. *Rev CES Med* [Internet]. 2014 May [citado 10 Abr 2019]; 28(1): [aprox. 14 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v28n1/v28n1\(10.pdf](http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v28n1/v28n1(10.pdf)
8. Capdevila Pérez V, García Orihuela M. Neuroplasticidad y Enfermedad de Alzheimer. *Rev GEROINFO* [Internet]. 2007 Oct [citado 5 Mayo 2019];



- 2(4): [aprox. 18 p.]. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/gericuba/neuroplasticidad_y_enfermedad_de_alzheimer.pdf
9. Rosales Reynoso MA, Ochoa Hernández AB, Juárez Vázquez CI, Barros Núñez P. Mecanismos epigenéticos en el desarrollo de la memoria y su implicación. Rev Neurol [Internet]. 2016 Dic [citado 25 Abr 2019]; 31(9): [aprox. 20 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2014.02.004>
 10. Lopategui Cabezas I, Herrera Batista A, Pentón Rol G. Papel de la glía en la enfermedad de Alzheimer. Futuras implicaciones. Rev Neurol [Internet]. 2014 Jun [citado 8 Mayo 2019]; 29(5): [aprox. 14 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.10.006>
 11. De Pins B, Cifuentes Díaz C, Thamila Farah A, López Molina L, Montalban E, Sancho Balsells A. Conditional BDNF delivery from astrocytes rescues memory deficits, spine density, and synaptic properties in the 5xFAD mouse model of Alzheimer Disease. J Neurosci [Internet]. 2019 Mar [citado 2 Mayo 2019]; 39(13): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2121-18.2019>
 12. Bosch Bayard R, Llibre Rodríguez JJ, Zayas Llerena T, Hernández Ulloa E. Superar el estigma hacia la demencia, un reto para la sociedad cubana. Rev haban cienc méd [Internet]. 2017 Feb [citado 15 Mayo 2019]; 16(1): [aprox. 20 p.]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2017000100013&lng=es
 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 [Internet]. 2016 Mar [citado 3 Mayo 2019]; 9(1): [aprox. 18 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ramd.2015.02.003>
 14. Folch J, Ettcheto M, Petrov D, Abad S, Pedrós I, Marin M, Olloquequi J, Camins A. Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β -amiloide. Rev Neurol [Internet]. 2018 Ene-Feb [citado 28 Mayo 2019]; 33(1): [aprox. 17 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.03.012>
 15. Terrado Quevedo SP, Serrano Durán C, Galano Guzmán ZG, Betancourt Pulsán A, Jiménez de Castro Morgado MI. Enfermedad de Alzheimer: Algunos factores de riesgo modificables. Rev. Inf. Cient. [Internet]. 2018 Oct [citado 15 Mayo 2019]; 97(5): [aprox. 18 p.]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332018000501031&lng=es.
 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 Feb; 9(16): 43-86. PubMed PMID: 28243198; PubMed Central PMCID: PMC5303733.
 17. Saá Guerra Y, Sarmiento Montesdeoca S, García Manso JM, Martín González JM, Navarro Valdivielso M, Rodríguez Ruiz D. et al. Ejercicio y enfermedad de Alzheimer: el cuerpo como un todo. Rev Andal Med



- Deporte [Internet]. 2017 Sep [citado 15 Mayo 2019]; 10(3): [aprox. 11 p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_rtttext&pid=S188875462017000300005&lng=es.
18. Castro-Jiménez LE, Galvis-Fajardo CA. Efecto de la actividad física sobre el deterioro cognitivo y la demencia. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2018 Sep [citado 30 Mayo 2019]; 44(3):[aprox. 16 p.]. Disponible en: 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 Apr; 11(4): e9575. PubMed PMID: 30862663; PubMed Central PMCID: PMC6460356.
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 [Internet]. 2017 Sep [citado 15 Mayo 2019]; 35(160): [aprox. 13 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-73372017000300006&lng=es.
21. Urdaneta E, Barrenetxe J, Melero Fernández RM, Jordán J. Mecanismos reparadores neuronales en la enfermedad de Alzheimer. Rev Esp Ger Geront [Internet]. 2007 Sep [citado 2 Abr 2019]; 41(52): [aprox. 19 p.]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0210-5705\(09\)71003-9](https://doi.org/10.1016/S0210-5705(09)71003-9)
22. Chung Hung Ch, Hsien Yuan L, Chieh Hsin L. Brain Stimulation in Alzheimer's Disease. Front Psychiatry. 2018 May; 9(201). PubMed PMID: 29910746; PubMed Central PMCID: PMC5992378.
23. León Ruiz M, Rodríguez Sarasa ML, Sanjuán Rodríguez L, Benito León J, García Albea ER, Arce Arce S. Evidencias actuales sobre la estimulación magnética transcraneal: Ampliando horizontes en el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular. Rev Neurol [Internet]. 2018 Sep [citado 25 Abr 2019]; 33(7): [aprox. 25 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.03.008>
24. González López I, Sierra Benítez ME, León Pérez MQ, Mirabal Battamorde Y, Vega Somonte VM, Perovani Cuesta FL. Desórdenes conativos en la enfermedad de Alzheimer. Presentación de un caso. Rev. Med. Electrón. [Internet]. 2018 Feb [citado 15 Mayo 2019]; 40(1): [aprox. 19 p.]. Disponible en: http://www.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000100018&lng=es
25. Benussi A, Alberici A, Ferrari C, Cantoni V, Dell'Era V, Turrone R, Cotelli MS, Binetti G, Paghera B, Koch G, Padovani A, Borroni B. The impact of transcranial magnetic stimulation on diagnostic confidence in patients with Alzheimer disease. Alzheimers Res Ther. 2018 Sep 18;10(1):94. doi: 10.1186/s13195-018-0423-6. PMID: 30227895; PMCID: PMC6145195.



26. Padovani A, Benussi A, Cotelli MS, Ferrari C, Cantoni V, Dell'Era V, Turrone R, Paghera B, Borroni B. Transcranial magnetic stimulation and amyloid markers in mild cognitive impairment: impact on diagnostic confidence and diagnostic accuracy. *Alzheimers Res Ther.* 2019 Dec 1;11(1):95. doi: 10.1186/s13195-019-0555-3. PMID: 31787103; PMCID: PMC6886207.
27. Dong X, Yan L, Huang L, Guan X, Dong C, Tao H, Wang T, Qin X, Wan Q. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2018 Oct 12;13(10):e0205704. doi: 10.1371/journal.pone.0205704. PMID: 30312319; PMCID: PMC6185837.
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 Nov 10;6(9):74. doi: 10.1186/s13195-014-0074-1. PMID: 25478032; PMCID: PMC4255638.