







El papel de la neuroplasticidad en las enfermedades neurodegenerativas

The role of neuroplasticity in neurodegenerative diseases

Dennis Monzerrat López Samayoa ¹, José Eduardo de la Rocha Estupiñán ², Sofía Viridiana Galván Heim ³, Yexalen Desiree Badillo Sonora ⁴, Thelma Catherine Méndez Bazaldúa ⁵ y Erick Miguel Hernández Mata ⁶

¹ Estudiante de la Licenciatura en Medicina, Universidad Autónoma de Durango, fundadora de revista INDAEM/UAD campus Durango, Durango, revistaindaemuad@gmail.com, ORCID: 0009-0000-4376-7947

² Estudiante de la Licenciatura en Medicina, Universidad Autónoma de Durango, líder de investigación, Durango, Dgo, México, ORCID: 0009-0008-8739-6138

³ Estudiante de la Licenciatura en Medicina, Universidad Autónoma de Durango, ORCID: 0009-0004-6796-889X

⁴ Estudiante de la Licenciatura en Medicina, Universidad Autónoma de Durango, ORCID: 0009-0006-4749-2024

⁵ Estudiante de la Licenciatura en Medicina, Universidad Autónoma de Durango, ORCID: 0009-0004-8097-9016

⁶ Estudiante de la Licenciatura en Medicina, Universidad Autónoma de Durango, ORCID: 0009-0007-6829-1667

Fecha de recepción del manuscrito: 15/04/2024 Fecha de aceptación del manuscrito: 12/05/2024 Fecha de publicación: 3/06/2024

Resumen—Actualmente las enfermedades neurodegenerativas más comunes son Alzheimer, Parkinson, Huntington y Esclerosis lateral amiotrófica, afectan cerca de un 15% de la población global. La neuroplasticidad es la capacidad del cerebro de transformarse cuando se expone a diversos estímulos. El presente estudio consta en una revisión narrativa de tipo cualitativo en donde se recopilaron y sintetizaron artículos no mayores a 5 años, los resultados mostraron que la neuroplasticidad actúa con mayor eficacia en los estadios tempranos, sin embargo, conforme a degeneración progresiva, la neuroplasticidad es incapaz de compensar el daño.

Palabras clave—Neuroplasticidad, Enfermedades Neurodegenerativas

Abstract—Currently, the most common neurodegenerative diseases are Alzheimer's, Parkinson's, Huntington's and Amyotrophic Lateral Sclerosis, affecting around 15% of the global population. Neuroplasticity is the brain's ability to transform itself when exposed to various stimuli. The present study consists of a qualitative narrative review in which articles no older than 5 years were collected and synthesized. The results showed that neuroplasticity acts more effectively in the early stages, however, as degeneration progresses, neuroplasticity is unable to compensate for the damage.

Keywords—Plasticity, Neurodegenerative Diseases

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, las enfermedades neurodegenerativas representan las principales causas de discapacidad en el mundo, alrededor de un total de 1.05 mil millones de afectados por alguna de las múltiples patologías neurodegenerativas. Es importante para estos pacientes descubrir nuevas estrategias que prevengan un mayor deterioro cognitivo, siendo la neuroplasticidad la teoría en la que este artículo va a enfocarse.

MARCO TEÓRICO

Conceptos y bases de la neuroplasticidad

Definición de neuroplasticidad

Desde que se descubrió que el cerebro es de alguna manera flexible y plástico, investigadores de todo el mundo han estado tratando de comprender sus fundamentos para comprender mejor el cerebro mismo, hacer predicciones, desentrañar la neurobiología de las enfermedades cerebrales y, finalmente, proponer tratamientos actualizados.

No fue sino hace poco más de 50 años que se comenzó a utilizar el término de neuroplasticidad, etimológicamente, el término “neuroplasticidad” proviene del griego “neuro” que significa nervio y “plastikos” que significa moldear. Como concepto, la neuroplasticidad o plasticidad cerebral, es la capacidad del sistema nervioso para reorganizar su es-

estructura, conexiones y funcionamiento en respuesta a algunos estímulos extrínsecos o intrínsecos. Este fenómeno está implicado en el aprendizaje y la memoria, el desarrollo y la homeostasis del cerebro, el entrenamiento sensorial y la reparación de lesiones cerebrales, como: la plasticidad después de una lesión o de una extirpación de un tumor cerebral, accidente cerebrovascular, epilepsia o enfermedades neurodegenerativas, en condiciones fisiológicas como patológicas.

Clasificación de la neuroplasticidad

La neuroplasticidad involucra varios niveles: molecular, celular y funcional.

A nivel funcional, en la sinapsis implica cambios en la cantidad de liberación del transmisor o en las densidades del receptor (plasticidad sináptica) neuronal. Los cambios estructurales provocan una modificación del área de contacto sináptico neuronal, la remodelación de sinapsis completas o incluso la retracción o extensión de espinas, ramas, dendritas o axones.

Hay dos formas principales de plasticidad sináptica: la plasticidad hebbiana y la homeostática. La plasticidad hebbiana, es un mecanismo por el cual la actividad correlacionada entre neuronas conduce a cambios duraderos en la eficacia de las sinapsis. Las principales formas son: la potenciación a largo plazo (LTP) y la depresión a largo plazo (LTD), que pueden aumentar o disminuir, respectivamente, la fuerza de las conexiones sinápticas que influyen en el número, el tamaño y la estabilidad de las espinas neuronales. Estos mecanismos representan la base de los procesos de aprendizaje y memoria. (Francesa)

La plasticidad homeostática, en forma de escalamiento sináptico y metaplasticidad homeostática controla la excitabilidad de las neuronas y los circuitos, permitiendo la estabilización de la red. (Francesa)

Durante este proceso siempre debe existir un equilibrio entre las actividades excitatorias y las inhibitorias, si se llegase a presentar una actividad desestabilizadora aquí está se verá contrarrestada por mecanismos de la plasticidad homeostática.

Estos cambios neuroplásticos y conformaciones estructurales están influenciados por cambios en la expresión genética, la síntesis de proteínas, la señalización de neurotrofinas, el crecimiento de nuevas neuronas y el recableado de circuitos neuronales, así como factores ambientales y mecanismos epigenéticos que dependen tanto de la síntesis como de la degradación de proteínas y orgánulos celulares, por lo tanto, procesos como la proteólisis y la eliminación de proteínas, así como los procesos lisosomáticos de renovación de orgánulos y membranas, no solo son características de los procesos degenerativos sino también de la neuroplasticidad natural.

La neuroplasticidad a nivel molecular y celular se produce como plasticidad a corto plazo (STP), potenciación a largo plazo (LTP) y depresión de potenciación a largo plazo (LTD). La activación del receptor NMDA, especialmente en la región CA1 del hipocampo, es necesaria para la inducción de la LTP, aunque la LTP puede inducirse en casi todas las estructuras cerebrales. La transmisión inhibitoria GA-

BAérgica es otro proceso molecular importante implicado en la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria.

Mecanismos neuroquímicos, moleculares y celulares

Neuroplasticidad en el desarrollo

La neurogénesis es el inicio del desarrollo neuronal y no es sólo en sí misma una forma de plasticidad estructural, sino que también induce otros procesos de adaptación estructural, ya que las neuronas recién nacidas exigen integración.

La plasticidad estructural es mayor en las primeras etapas de la vida. Un año después del nacimiento, el cerebro infantil contiene el doble de sinapsis que el cerebro adulto. A esta sobreproducción le sigue una fase de eliminación de sinapsis, mientras que diferentes regiones del cerebro con diferentes funciones se desarrollan en diferentes cursos de tiempo. Estos cursos de tiempo están guiados por la maduración de los sistemas de neurotransmisores, campos receptores, hormonas y otros factores tróficos que desafían las redes e impongan su reorganización. Por ejemplo, recientemente se ha demostrado mediante imágenes en vivo que el GABA regula la formación de sinapsis inhibitorias dependientes de la actividad eliminando coordinadamente ciertos contactos sinápticos nacientes y promoviendo la maduración de otros. (Schaefer, 2013)

Por el contrario, los sistemas de fibras del transmisor modulador dopamina muestran una maduración prolongada tanto en roedores como en primates, lo que hace que la dopamina sea especialmente interesante para los procesos neuroplásticos.

Además, las fibras dopaminérgicas, a diferencia de la serotonina o la norepinefrina, están confinadas a vías específicas que unen el tronco del encéfalo, el cuerpo estriado, el sistema límbico y la corteza prefrontal. Primero se produce un exceso de dopamina en las áreas motoras y límbicas que luego se reduce en favor de una mayor inervación dopaminérgica de la corteza prefrontal. (Schaefer, 2013) La maduración completa de la corteza prefrontal no se alcanza sino hasta la edad adulta temprana y sólo entonces se alcanza un equilibrio entre los eventos plásticos en los niveles del tronco encefálico, el cuerpo estriado, el sistema límbico y la corteza. Las diferentes fases de maduración de determinadas regiones del cerebro conducen a períodos críticos, en los que las respectivas regiones son especialmente susceptibles a las influencias externas. Las influencias y estímulos apropiados durante estos períodos son necesarios para la maduración normal, mientras que los inadecuados pueden causar un desarrollo anormal.

Neuroplasticidad en la vida adulta y durante el envejecimiento habitual

Aunque hay una disminución considerable en la neurogénesis durante la edad adulta y el envejecimiento, la actividad neurogénica en el hipotálamo todavía se puede detectar en la vejez. Por el contrario, la corteza contiene una alta dinámica sólo hasta que se completa la maduración de los neurotransmisores en la edad adulta joven. Entonces se alcanza un equilibrio de actividades y la reconstrucción plás-

tica se lleva a cabo lentamente. (Francesa) Esto favorece una mayor estabilidad de las redes configuradas.

Es probable que este equilibrio cambia a lo largo de la vida. Si la duración de la ventana de plasticidad se alarga con la edad, un número extremadamente bajo de células en proliferación aún podría contribuir a una reserva de células plásticas que mantengan la funcionalidad requerida. También durante el envejecimiento normal y fisiológico, los procesos plásticos en los circuitos corticales y del hipocampo continúan disminuyendo. El número de sinapsis disminuye y la morfología de los contactos sinápticos cambia. Hay una reducción en la síntesis, las densidades de receptores y los sitios de unión de varios neurotransmisores, incluidos la dopamina, la serotonina, el GABA y el glutamato. (Schaefer, 2013)

Estudios respaldan la opinión de que la neurogénesis adulta no es necesaria para el aprendizaje, sino para un nivel avanzado de funcionalidad. Las nuevas neuronas permiten la contextualización espacio temporal de la información y ayudan a evitar interferencias catastróficas en la red del hipocampo, promoviendo la "separación de patrones de comportamiento". Papel de la actividad neuronal, neurotransmisores y los factores de crecimiento en la plasticidad cerebral

Neurogénesis en el hipocampo

La neurogénesis y la sinaptogénesis permanente en la circunvolución dentada del hipocampo, a pesar de que en el primer cuarto de la vida es cuando están más activas, constituyen las formas más extraordinarias de neuroplasticidad, fundamental para el aprendizaje, la memoria y las conductas afectivas (ya que el hipocampo forma parte del sistema límbico), lo que ha hecho que el cerebro humano sea tan flexible y exitoso. Aunque es un nicho que se sigue estudiando y que requiere de más líneas de investigación y evidencia, los resultados en estudios han permitido la identificación de células madre con potencial neurogénico en el hipocampo adulto (Kempermann, 2018).

Uno de los métodos de estos estudios para descubrir la neurogénesis hipo campal fue con el uso de marcadores como la doble cortina (DCX) y PSA-NCAM ya que han sido fundamental en la identificación de células precursoras intermedias y neuronas inmaduras tempranas (a menudo denominadas "neuroblastos"), aunque siguen existiendo limitaciones con estos estudios de marcadores. (Kempermann, 2018)

Agentes dañinos para la neuroplasticidad

Factores moleculares intrínsecos

Los factores moleculares responsables de los trastornos de la transmisión sináptica incluyen el depósito de β - amiloide; agregación tau que forma ovillos neurofibrilares; acumulación de α sinucleína; niveles deteriorados de factores de crecimiento como BDNF, NGF y GDNF; y trastornos del sistema inmunológico. Entre los factores que afectan la plasticidad de las sinapsis y la neurogénesis, es necesario considerar la astrogliosis.

Drogas y psicotrópicos

La exposición a estos en una edad temprana de la vida, a diferencia de una edad adulta. Incluso una sola exposición a psicoestimulantes como la metanfetamina en una etapa temprana de la vida altera la maduración de la inervación dopaminérgica y serotoninérgica de la corteza prefrontal con consecuencias en la maduración de las pirámides prefrontales y las interneuronas.

Fármacos

Numerosos fármacos antipsicóticos, así como los antidepresivos, afectan la regulación de la neurogénesis y la plasticidad, incluso de forma aguda en la edad adulta. (Schaefer, 2013)

Metales y Toxinas ambientales

Las toxinas ambientales, especialmente los metales pesados como el plomo, el cloruro de magnesio o mercurio afectan la posible plasticidad que llegase a presentar el individuo, más si se encuentra en edad temprana, impidiendo su correcto desarrollo neuronal de por vida. (Schaefer, 2013) La deficiencia de hierro en las primeras etapas del desarrollo reduce los factores neurotróficos y afecta los procesos neuroplásticos. Lo mismo ocurre con el zinc, que tiene un papel clave en el control de la neurogénesis adulta y del desarrollo.

Medio ambiente y acontecimientos vitales adversos

El desarrollo normal del cerebro depende de una estimulación adecuada durante los períodos críticos. Por lo tanto, depende de un entorno rico en estructura física y poblado de congéneres. La privación de un entorno, con eventos perjudiciales adversos, tiene consecuencias perjudiciales, más aún cuando son durante la infancia. Las adversidades infantiles provocan cambios químicos y estructurales en la edad adulta, como niveles alterados de cortisol, longitud de telómeros más corta y volúmenes reducidos de materia gris. (Schaefer, 2013)

Ejercicio y neuroplasticidad

El ejercicio además de ser beneficioso para la salud osteomuscular, también favorece la salud neuronal, ya que promueve la supervivencia neuronal; al brindar neuroprotección, Asimismo mejora la producción de factores neurotróficos, neurotransmisores y hormonas; la neurogénesis; la angiogénesis y la autofagia, todo esto resultando en una mejora en la memoria, cognición, el sueño y el estado de ánimo. Los beneficios se obtienen a través de algunos mecanismos de señalización que, sin embargo, no han sido completamente dilucidados hasta la fecha, pero neurotrofinas como el BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), hormonas como la irisina y neurotransmisores como la dopamina participan directamente en estos mecanismos. (Mahalakshmi, 2020) Sin embargo, si se habla de individuos con enfermedades neurológicas como: Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, u otras enfermedades que pudieran provocar demencia, los estudios son poco claros al usar el ejercicio como tratamiento para el padecimiento,

aunque si pudiera usarse como terapia coadyuvante. (Johanson, 2020)

Microbiota intestinal y neuroplasticidad

La microbiota intestinal, una comunidad diversa de microorganismos que cohabitan en simbiosis con su huésped puede influir en la plasticidad a través de la modulación del eje intestino-cerebro. La maduración de la microbiota intestinal coincide con períodos críticos del desarrollo neurológico, cuando los circuitos neuronales son altamente plásticos y potencialmente vulnerables. A medida que se reconoce la importancia de una comprensión holística de la fisiología humana, el microbioma intestinal aparece en las complejas interacciones entre el tejido nervioso. Se ha encontrado evidencia que respalda una interferencia entre el cerebro y el microbioma, con la capacidad de este último para producir diversos metabolitos que pueden influir en la función cerebral y los procesos de desarrollo neurológico. (Francesca) Aunque se reconoce la influencia de la microbiota intestinal en la neuroplasticidad y el comportamiento, aún persisten interrogantes por resolver. Todavía no está claro exactamente cómo la plasticidad da forma a la morfología y fisiología del cerebro. Por lo tanto, es evidente que el estudio de la plasticidad sináptica sigue siendo importante si queremos comprender plenamente cómo funciona el cerebro.

Introducción a las enfermedades neurodegenerativas

Definición y características principales de las enfermedades neurodegenerativas. El término "neurodegeneración" tiene origen en dos vocablos de origen grecolatino: "neuroz" "degeneración". El sufijo "neuro" hace referencia al sistema nervioso, particularmente al cerebro, la médula espinal y los nervios periféricos. A su vez, "degeneración" es el término para describir un proceso de descomposición o deterioro. Por lo tanto, este término se utiliza comúnmente para describir la pérdida progresiva de estructuras o función de las neuronas, siendo así, un término designado para englobar diversos trastornos cuya característica es la degeneración neurológica crónica como lo son el Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington.

Enfermedad de Alzheimer

Patología crónica, progresiva y neurodegenerativa descrita por el médico alemán Alois Alzheimer, quien en 1901 describió una serie de hallazgos neuropatológicos en una paciente de cincuenta y un años con características clínicas de demencia. (Trejo- López, 2022) La relevancia del Alzheimer radica en que esta patología representa un 60 a 80 % dentro de los tipos de demencia. Actualmente, se estima que cerca de 50 millones de personas cursan con este padecimiento, y que las cifras aumenten el doble dentro de veinte años. (Trejo-López, 2022) Se caracteriza principalmente por un deterioro crónico de la memoria y la pérdida cognitiva en las funciones mentales superiores como el lenguaje, la orientación espacio-temporal y la ejecución de actividades de la vida diaria, también se incluyen las alteraciones. Este conjunto de daños lleva a una pérdida paulatina

de la individualidad de cada persona, lo que convierte a los afectados en personas dependientes a los cuidados de otra persona, además que existe una disminución en la calidad de vida. (Kummar, 2020)

A partir del descubrimiento de Alzheimer en 1901, las investigaciones se han dedicado a encontrar mecanismos moleculares implicados en la enfermedad. En los hallazgos neurobiológicos se han encontrado agregados proteínicos compuestos de Beta amiloide y Tau, siendo la proteína beta amiloide la principal implicada en el desarrollo del Alzheimer. Aunque debe mencionarse que esta proteína se ha encontrado presente en sujetos cognitivamente normales con mínima o ninguna patología tau coexistente. (Kummar, 2020)

En el contexto del Alzheimer, el beta amiloide se encuentra en forma placas en los espacios extracelulares y en las paredes vasculares, por lo que se pueden identificar múltiples formas diferentes de depósitos de B-amiloide van desde un patrón amiloideo difuso o en forma de lago. (Kumar, 2020)

Otros factores se han analizado cómo la proteína precursora de amiloide, presinilinas y otras proteínas cuyas interacciones pueden contribuir a la progresión o la neuroprotección. La proteína precursora de amiloide (PPA) lleva a una escisión por la beta-secretasa y la gamma secretasa, lo que da origen al beta amiloide, y el beta amiloide forma oligómeros que resultan neurotóxicos. (Trejo- López, 2022)

El segundo hallazgo histopatológico más relevante de esta patología es el depósito de proteína Tau fosforilada de manera anormal en la corteza cerebral y la materia gris cerebral, esta se libera cuando hay muerte neuronal, esto lleva a la activación de las células microgliales y, por lo tanto, se convierte en un proceso repetitivo que termina en la neurodegeneración. (Kumar, 2020)

Tanto la presencia de proteína Tau como los depósitos B-amiloideos se asocian a diversos procesos neuronales que desencadenan la muerte de neuronas alteraciones en la sinapsis, estrés oxidativo, alteraciones mitocondriales, incremento en los factores proinflamatorios, alteraciones en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) y alteraciones que llevan a la posterior disfunción a nivel neuroanatómico.

Enfermedad de Parkinson

Enfermedad neurodegenerativa descrita por primera vez en 1817 por el médico James Parkinson. Se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra pars compacta del mesencéfalo, así como la presencia de cuerpos de Lewy, que son inclusiones citoplasmáticas que incluyen agregados de alfa-sinucleína insolubles. (Johanson, 2020) Afecta aproximadamente de 1 a 2 personas por cada 1.000, siendo una patología con mayor probabilidad de desarrollarse en personas mayores a 60 años. Y al igual que el Alzheimer, se espera que, en un futuro no muy lejano, debido al envejecimiento de la población, este número de pacientes afectados a nivel global, se duplique.

Los pacientes con la enfermedad de Parkinson presentan una serie de manifestaciones clínicas como un característico temblor en reposo asimétrico mismo que progresa de manera insidiosa, rigidez muscular en rueda dentada y bra-

dicinesia, siendo este último el principal signo cardinal de esta patología. (Simon, 2020) Los síntomas motores parecen aparecer conforme progresa el daño a nivel de las reservas dopaminérgicas en los ganglios basales.

Pueden encontrarse datos no motores e inespecíficos para diagnosticar el Parkinson, por ejemplo, la anosmia, sin embargo, estos síntomas suelen aparecer cerca de una década antes que los síntomas motores, lo que permite marcar a los pacientes con anosmia como pacientes en riesgo a desarrollar Parkinson en un futuro. De igual manera, estos pacientes presentan síntomas cognitivos como depresión y deterioro cognitivo mayor, lo cual afecta de manera bastante significativa su calidad de vida.

La agregación de las proteínas de alfa sinucleína en la sustancia nigra se asocian a factores tanto multifactoriales como genéticos, dentro de estos se han analizado a los loci PARK: PARK 1, PARK2, PARK5, PARK6 y PARK7, siendo PARK1 el principal gen estudiado. (Dorszewska, 2020) Por su parte, en los factores ambientales se han señalado que la exposición a sustancias químicas tóxicas como los pesticidas y los traumatismos craneoencefálicos leves o moderados, pueden aumentar el riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson, mientras que los factores en la parte del estilo de vida como el ejercicio aun siendo en niveles mínimos, pueden reducir el riesgo de su aparición. (Simon, 2020)

Enfermedad de Huntington

Enfermedad neurodegenerativa que involucra un espectro de trastornos del movimiento, demencia y manifestaciones cognitivas o psiquiátricas, su origen es genético con un patrón autosómico dominante por una repetición anormal de la secuencia trinucleótida CAG en el gen Huntington o HTT, ubicado en el cromosoma 4p16.3 Este se encarga principalmente de codificar la glutamina y este tiene un rol dentro de la función sináptica, y en el caso de la enfermedad de Huntington, al expandir esta secuencia sin control, se producen daños a nivel neurológico. (Dorszewska, 2020)

Su descubrimiento se remonta al año 1872, al doctor John Huntington, quien la describió como una forma única de corea caracterizada por “su naturaleza hereditaria con tendencia a la locura, su aparición, al menos como una enfermedad grave, sólo es en la vida adulta.” (Jiang, 2023) Esta patología tiene una prevalencia global de 4,88 casos por cada 100.000 personas, siendo más frecuente entre poblaciones caucásicas.

El hallazgo de esta patología suele debutar con síntomas con alteraciones progresivas de origen motor, cognitivas y psiquiátricas entre los 35 y 40 años. Dentro de las disfunciones motoras se caracteriza por la presencia de movimientos involuntarios, principalmente la corea, y otros como la distonía o la rigidez muscular y también se encuentra el deterioro de los movimientos voluntarios, por ejemplo: acinesia o disfagia (Jiang, 2023) Los defectos a nivel cognitivo se manifiestan como una disminución en las funciones mentales ejecutivas, el deterioro del aprendizaje verbal y es común la progresión del deterioro generalizado de la memoria.

Por el lado conductual se encuentran datos de ansiedad, irritabilidad, depresión, apatía y psicosis. (Dorszews-

ka, 2020) La presencia de estas manifestaciones clínicas explicarían las palabras que utilizó el doctor Huntington para detallar sus hallazgos médicos.

A nivel neuropatológico, se encuentra la degeneración de las neuronas en el putamen, el núcleo caudado y en la corteza cerebral. El sitio neuroanatómico que esta patología afecta es a nivel de los ganglios basales, sitio donde se controla principalmente el movimiento voluntario, aunque también participa en los movimientos involuntarios, el aprendizaje por procedimientos, la cognición y el centro emocional. El principal daño a este nivel se encuentra en las neuronas espinosas medias del núcleo estriado, estas contienen encefalina y acciones GABAérgicas, al dañar esta zona se puede manifestar de primera instancia los movimientos involuntarios repetitivos o la corea, un signo característico de esta patología neurodegenerativa. La pérdida adicional de estas neuronas espinosas medianas que contienen sustancia P en la vía directa da como resultado el desarrollo de distonía y acinesia. (Jiang, 2023)

No obstante, la atrofia progresiva se produce en toda la corteza cerebral conforme el daño neuronal avanza. Cuando este daño se extiende hacia región del giro cingulado y sus neuronas piramidales, se encuentran alteraciones emocionales. También se ha descrito la degeneración de otras zonas como el cerebelo, el globo pálido, la amígdala y el hipocampo.

Cuando la HTT muta, es capaz de formar agregados que asemejan a una estructura de amiloide, similar a las que se encuentran en la enfermedad de Alzheimer. (Jiang, 2023) Se cree que estos agregados tienen efectos citotóxicos a nivel neuronal.

En la parte de la excitotoxicidad se ha asociado a la toxicidad por el glutamato, mismo que está en constante aumento en esta patología. Este exceso de glutamato en las sinapsis da como resultado de una falta de eliminación sináptica de glutamato y una mayor liberación de glutamato. Hay reducción de los receptores de captación de glutamato astrocítico, esta disminución provoca una activación excesiva de los receptores NMDA, AMPA y kainato, desencadenando la entrada de calcio y una despolarización continua de la membrana con el tiempo.

Otros daños encontrados por la HTT mutante son el desequilibrio de dopamina, disfunción mitocondrial, alteración de la proteostasis, inicio de vías apoptóticas, desregulación transcripcional y neuroinflamación.

Epidemiología y carga global de las enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas suponen un problema a nivel global de salud pública con un gran impacto a nivel económico, siendo una derrama económica estimada en \$810,000 billones de dólares en los Estados Unidos de América o más de €130,000 Euros en el continente europeo, y se cree que para el 2030 esta cifra alcance los \$2 trillones de dólares tan solo en los Estados Unidos. (Zahra, 2020) En los últimos años se ha visto un incremento en este tipo de patologías debido al envejecimiento de la población.

Para los pacientes con una enfermedad neurológica, los síntomas asociados no son los únicos problemas con los que tienen que lidiar, ya que estas no solo implican un gran

costo económico asociado a sus manejos terapéuticos, sino también el impacto significativo a nivel emocional, familiar y social. Conforme estas patologías progresan su deterioro a nivel neurológico, estas representan una mayor dependencia hacia sus cuidadores primarios. Es por ello, que la detección temprana de estas patologías en pacientes con factores de riesgo presentes y el manejo terapéutico adecuado encaminado a prolongar las funciones neurocognitivas por mayor tiempo como el uso de fármacos como L-Dopa para la enfermedad de Parkinson o la memantina en la enfermedad de Alzheimer, resultan en un pilar bastante importante para el pronóstico de estos pacientes y su calidad de vida. (Zahra, 2020))

En el mundo, se ha estimado que un 15 % dentro de los 7.888 miles de millones de personas en el mundo viven con una enfermedad neurodegenerativa de las ya mencionadas, lo que se traduce a un total de 1.05 mil millones de afectados. (Feigin, 2020)

Las enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson son de los trastornos más debilitantes en todo el mundo, caracterizadas por agregaciones proteicas características, son trastornos que involucran el deterioro a nivel cognitivo, motor y psiquiátrico, estas surgen de una combinación de factores genéticos y ambientales. (Siponkovski, 2020)

De manera particular, en esta sección se analizan de manera individual la prevalencia de la enfermedad de Parkinson, Alzheimer y la enfermedad de Huntington. La prevalencia de la enfermedad de Alzheimer (EA) en personas de ≥ 95 años en los EE. UU. es $\sim 50\%$ y la enfermedad de Parkinson (EP) afecta al 2-3 % de las personas de ≥ 65 años. Los estudios epidemiológicos han encontrado que la actividad física reduce el riesgo de EA y demencia en un 45 % y un 28 %, respectivamente. (Mahalakshmi, 2020)

La prevalencia de la enfermedad de Parkinson difiere según la edad, el sexo y la ubicación geográfica, pero una estimación mundial general es de 315 por 100.000 personas (9), el envejecimiento es el factor de riesgo más importante para la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas (como el Alzheimer y la enfermedad de Parkinson) en personas de edad avanzada (Malalakshmi, 2020). Se proyecta que la incidencia global de demencia se duplicará cada 20 años, por lo que es fundamental desarrollar estrategias efectivas para reducir el riesgo de deterioro cognitivo. (Mendez Colmenares, 2021)

Importancia de comprender los mecanismos subyacentes para desarrollar tratamientos efectivos

Como concepto, la neuroplasticidad hace referencia a la capacidad del sistema nervioso para reorganizar su estructura y funcionamiento en respuesta a estímulos intrínsecos o extrínsecos (Alves, 2022) resumiéndolo como la forma en que las neuronas alteran su estructura y función para hacer frente a su entorno. (Johansson, 2020) Por otro lado, la plasticidad alude a la recuperación de funciones perdidas de las neuronas que permiten reorganizar y reconstruir el cerebro (Dorszewska, 2020) por un daño producido por lesiones o enfermedades por ejemplo tras ictus o lesión traumática. (Mateos-Aparicio, 2019)

El conocimiento de la neuroplasticidad es fundamental para comprender cómo funciona el hipocampo y sobre los sustratos estructurales que subyacen a la cognición humana, el envejecimiento cognitivo y la pérdida de funciones del hipocampo. (Kempermann, 2018)

La neuroplasticidad es una propiedad primaria del sistema nervioso que se puede observar en condiciones fisiológicas y patológicas. Donde en las condiciones fisiológicas se engloba la plasticidad del desarrollo, el aprendizaje, la memoria, la plasticidad compensatoria y la reparación del cerebro adulto y en condiciones patológicas se describen problemáticas como son las enfermedades neurodegenerativas, destacando como entidades principales la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP) y la enfermedad de Huntington. (Dorszewska, 2020)

El papel de la neuroplasticidad es fundamental en el desarrollo y curso de enfermedades neurodegenerativas como la EA y la EP las cuales individualmente presentan características distintivas como los ovillos de β -amiloide y neurofibrilares en EA o la agregación de α -sinucleína en la EP, que están estrechamente ligados a la neuroplasticidad.

Por lo que el entendimiento de la neuroplasticidad y de la neurodegeneración en etapas posteriores de la vida ayudarán a diseñar estrategias para mitigar o prevenir los resultados patológicos que resultan ser factores adversos que disminuyen la calidad de vida. (Schaefer, 2013)

Neuroplasticidad en enfermedades neurodegenerativas

Panorama actual: teorías existentes de la relación de la neuroplasticidad y las enfermedades neurodegenerativas

Existen una gran cantidad de investigaciones científicas de todo tipo donde se estudia el cerebro humano y las enfermedades neurodegenerativas, sin embargo, existen estudios confirmatorios que confirman la idea que el hipocampo del adulto existe la neurogénesis en el humano y a su vez existen estudios basados ex vivo donde se analizó los precursores celulares y marcadores de expresión promoviendo la evidencia. (Kempermann, 2018), sin embargo, los estudios ex vivo no cumplen con un nivel de evidencia para ser aceptado.

La investigación en muchos laboratorios ha dibujado un cuadro cada vez más completo de cómo contribuyen las nuevas neuronas a la función del hipocampo, en este único mecanismo de concentración de plasticidad en estas neuronas son de otros estudios en este contexto, el número de células nuevas requieren un beneficio funcional en la actualidad es muy bajo (Kempermann, 2018)

Estudios han explorado los efectos de la estimulación cerebral no invasiva en la cognición en la enfermedad de Alzheimer utilizando estimulación magnética transcranial (TMS), por desgracia estos estudios no han demostrado los mecanismos en la mejora de la cognición, puesto que es importante avanzar en nuestra comprensión de los mecanismos fisiológicos que subyacen a los déficits cognitivos en la enfermedad de Alzheimer.

La plasticidad de la CPD no solo es importante para sostener tareas ejecutivas, sino que también compensa la neuropatología y la disfunción en otras regiones secundarias a la patología de la enfermedad de Alzheimer.

Por lo tanto, la plasticidad de la CPD podría ser un objetivo potencial apropiado y un marcador intermedio para intervenciones destinadas a mejorar la memoria de trabajo en la enfermedad de Alzheimer.

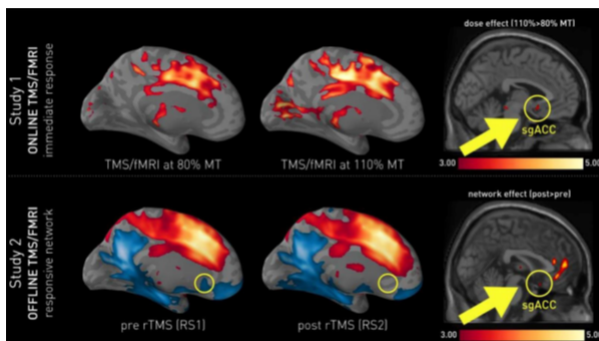


Fig. 1: Resonancia magnética funcional (fMRI) para evaluar la terapia magnética transcraneal (TMS) (27).

La estimulación asociativa pareada (PAS) es un paradigma de TMS que puede inducir actividad similar a LTP en el cerebro humano al simular protocolos de plasticidad dependientes del tiempo de espiga.

Exploración de posibles enfoques terapéuticos

Desafíos y consideraciones para el desarrollo de tratamientos que modulen la neuroplasticidad

Existe una superposición genética mayor a la esperada previamente entre enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, demencia con cuerpos de Lewy y demencia frontotemporal. Se identificaron agrupaciones de pacientes basadas en su estatus genético para variantes de riesgo compartidas entre estas enfermedades, sugiriendo que la neurodegeneración debería verse como un espectro de sintomatología y factores de riesgo genéticos comunes, en lugar de entidades discretas. Algunas variantes genéticas como APOE, GBA, LRRK2, MAPT, C9orf72 mostraron efectos pleiotrópicos asociados a múltiples enfermedades neurodegenerativas.

Además, se identificó un subconjunto de pacientes significativamente empobrecido en factores de riesgo genético conocidos, lo que sugiere la contribución de factores ambientales, epigenéticos u otros en la etiología de sus enfermedades neurodegenerativas. Se resalta la importancia de comprender cómo las variantes de riesgo compartidas impactan la expresión de proteínas y las vías patológicas downstream para refinar el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades.

Los hallazgos destacan una etiología genética compartida y solapada más extensa de lo previsto entre diferentes enfermedades neurodegenerativas, así como la contribución potencial de otros factores no genéticos en subgrupos de pacientes.

En recientes literaturas la etiología de las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP) y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), ha sido asociada con alteraciones en el eje intestino-cerebro. Este eje implica una comunicación bidireccional entre el tracto gastrointestinal y el sis-

tema nervioso central, en la cual la microbiota intestinal y sus metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), neurotransmisores como el glutamato, la serotonina y el ácido gamma-aminobutírico (GABA), y otros compuestos bioactivos.

Estos metabolitos pueden modular procesos inflamatorios, el estrés oxidativo, la función mitocondrial y la plasticidad sináptica, todos ellos implicados en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas.

METODOLOGÍA

La presente revisión narrativa consta de un diseño cualitativo en la que se realizó una síntesis crítica y descriptiva de la literatura científica existente. A continuación, se describe de manera general cómo se realizó la búsqueda y selección de la literatura relevante, aunque por el diseño no se sigue un protocolo estricto.

Para la elaboración del artículo ^{.E1} papel de la neuroplasticidad en las enfermedades neurodegenerativas", se realizó una exhaustiva búsqueda bibliográfica utilizando palabras clave MeSH en PubMed Central. Los términos empleados fueron "Neuronal Plasticity" "Neurodegenerative Diseases", aplicando un filtro de 5 años, lo que arrojó un total de 240 resultados. Posteriormente, se refinó la búsqueda incluyendo la palabra "plasticity" ^{.en} el título, reduciendo la cantidad de artículos a 72.

Con el fin de enriquecer la investigación, se incorporaron artículos provenientes de diversas revistas científicas especializadas en neurología, como The Lancet Neurology. Además, se empleó la herramienta Research Rabbit, un novedoso método de búsqueda que permitió obtener un total de 93 artículos adicionales.

Todos los artículos recopilados fueron sometidos a un proceso de filtrado riguroso utilizando una versión adaptada del sistema ENTREQ modificado, que comprendió de 14 ítems para evaluar su pertinencia con nuestra revisión narrativa. Aquellos artículos que no pudieron ser evaluados con esta checklist, fueron sometidos a una evaluación utilizando la lista de verificación CASP, garantizando así la calidad y pertinencia de todas las fuentes empleadas en esta revisión.

Este enfoque metodológico nos permitió recopilar y analizar la información más relevante, reduciendo el % de sesgo y ofrecer datos actualizados sobre el papel de la neuroplasticidad en las enfermedades neurodegenerativas, sentando una base sólida para el desarrollo de este artículo de revisión.

RESULTADOS

Desde que se descubrió que el cerebro es de alguna manera flexible y plástico, investigadores de todo el mundo han estado tratando de comprender sus fundamentos, hacer predicciones, desentrañar la neurobiología de las enfermedades cerebrales y, finalmente, proponer tratamientos actualizados, es por eso que en esta revisión narrativa se desglosa el papel de la neuroplasticidad en el desarrollo hasta la maduración completa de la corteza prefrontal que no se alcanza sino hasta la edad adulta temprana y sólo entonces existe un equilibrio entre los eventos plásticos en los niveles

del tronco encefálico, el cuerpo estriado, el sistema límbico y la corteza propiamente dicha.

Fue importante destacar cuáles son los cambios de la neurogénesis desde la etapa adulta y el envejecimiento haciendo énfasis en que la duración de la ventana de plasticidad se alarga con la edad y que solo un porcentaje muy bajo de células en proliferación contribuye a una reserva de células plásticas para mantener la funcionalidad.

Asimismo, es importante señalar los agentes que dañan la neuroplasticidad tales como los factores moleculares intrínsecos que incluyen el depósito de β -amiloide y factores de crecimiento como BDNF, NGF, y GDNF, la exposición de drogas y psicotrópicos en una edad temprana de la vida, consumo de fármacos antipsicóticos, antidepresivos, tóxicos ambientales especialmente los metales pesados como el plomo, cloruro de magnesio y/o mercurio.

La otra cara de la neuroplasticidad es que puede ser beneficiosa para la salud neuronal, ya que promueve la supervivencia de las células; al brindar neuroprotección al mejorar la producción de factores neurotróficos, angiogénesis y la autofagia, todas estas variables dan como resultado una mejora de la memoria, cognición, sueño y estado de ánimo.

Otro campo de interés en la investigación médica que no puede quedar atrás es la relación de la microbiota intestinal con la neuroplasticidad, ya que, se ha demostrado que la maduración de la microbiota intestinal coincide con períodos críticos del desarrollo neurológico, cuando los circuitos neuronales son altamente plásticos y potencialmente vulnerables.

La neuroplasticidad juega un papel importante en las enfermedades neurodegenerativas, tanto en el desarrollo y progresión de patologías neurodegenerativas:

- **Compensación de la neurodegeneración:** En las primeras etapas de enfermedades como el Alzheimer o Parkinson, la neuroplasticidad permite la reorganización funcional y el reclutamiento de otras áreas cerebrales para compensar inicialmente la pérdida neuronal. Esto ayuda a mantener ciertas funciones cognitivas y motoras. En la fisiopatología inicial, cuando comienza la muerte neuronal en ciertas regiones, la capacidad plástica de reorganización cortical y reasignación de funciones a áreas no dañadas permite una compensación transitoria de los déficits.
- **Fenómenos de reserva cerebral:** Personas con mayor reserva cognitiva (más años de educación, actividad intelectual, redes neuronales más extensas) pueden tolerar mejor la patología inicial gracias a mecanismos compensatorios de neuroplasticidad. Una mayor reserva cognitiva premórbida basada en mayores conexiones neuronales y redes más extensas, de más "sustrato" plástico para esta compensación inicial de la neurodegeneración.
- **Neurogénesis deficiente:** A medida que la patología progresa, hay un fallo en los mecanismos de aneurogénesis para reemplazar las neuronas perdidas. Esta incapacidad de generar nuevas neuronas limita gravemente la capacidad plástica reconstructiva.
- **Conexiones aberrantes:** En algunos casos, los procesos patológicos pueden causar una neuroplasticidad des-

regulada, formándose conexiones y circuitos sinápticos anormales que perpetúan y empeoran la disfunción neural.

- **Agotamiento de la reserva plástica:** En etapas avanzadas, se agotan los mecanismos compensatorios de neuroplasticidad intrínseca, no siendo ya suficientes para enmascarar la extensa pérdida neuronal y el deterioro clínico resultante.

¿Qué es lo que está en nuestras manos? Los nuevos enfoques terapéuticos buscan estimular y modular los mecanismos de neuroplasticidad, como factores de crecimiento, técnicas de estimulación cerebral no invasiva, ejercicio físico y entrenamiento cognitivo, con el objetivo de frenar la progresión, compensar o incluso revertir parcialmente los daños neurodegenerativos; actualmente se están enfocando en biomarcadores amiloide- B tau en el caso de Alzheimer y α -sinucleína en Parkinson, todo esto con la finalidad de mejorar el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas en la clínica. En resumen, inicialmente la plasticidad cerebral intenta compensar, pero conforme avanza el proceso neurodegenerativo, se produce un fallo en la capacidad regenerativa y de remodelación plástica, contribuyendo a la progresiva pérdida de función neurológica característica de estas enfermedades.

CONCLUSIONES

Durante los estadios iniciales de una enfermedad neurodegenerativa, la plasticidad cerebral intenta compensar los daños, sin embargo, conforme avanza el proceso neurodegenerativo, se produce un fallo en la capacidad regenerativa y de remodelación plástica, contribuyendo así a la pérdida progresiva de las funciones neurológicas. Los nuevos enfoques terapéuticos buscan estimular y modular los mecanismos de neuroplasticidad, con el objetivo de frenar la progresión, compensar o incluso revertir parcialmente los daños neurodegenerativos.

REFERENCIAS

1. Alves, R., & Crestani, A. P. (2022). The times they are a-changin': a proposal on how brain flexibility goes beyond the obvious to include the concepts of upward and "downward" neuroplasticity. *Molecular Psychiatry*, 28(3), 977–992. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01931-x>
2. Johansson, H., Hagströmer, M., Grooten, A., & Franzén, E. (2020). Exercise-Induced Neuroplasticity in Parkinson's Disease: A Metasynthesis of the Literature. *Neural Plasticity*, 2020, 1–15. <https://doi.org/10.1155/2020/4835819>
3. Kempermann, G., Gage, F. H., Aigner, L., Song, H., Curtis, M. A., Thuret, S., Kuhn, H. G., Jessberger, S., Frankland, P. W., Cameron, H. A., Goethe, E., Stepan, J., Denker, V., & Kuhn, J. (2018). Human Adult Neurogenesis: Evidence and Remaining Questions. *Cell Stem Cell*, 23(1), 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.04.004>
4. Dorszewska, J., Kozubski, W., Waleszczyk, W., Zabel, M., & Ong, K. (2020). Neuroplasticity in the Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Neural Plasticity*, 2020, 1–2. <https://doi.org/10.1155/2020/8846432>

5. Mateos-Aparicio, P., & Rodríguez-Moreno, A. (2019). The Impact of Studying Brain Plasticity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00066>
6. Schaefers, A. T. U., & Teuchert-Noodt, G. (2013). Developmental neuroplasticity and the origin of neurodegenerative diseases. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 1–13. <https://doi.org/10.3109/15622975.2013.798583>
7. Siponkovski, S., Martínez-Molina, N., Kuusela, L., Laitinen, S., Holma, M., Ahlfors, M., Jordan, H., Roine, R. P., Sarajuuri, J., Koskinen, S., & Immonen, I. (2020). Music Therapy Enhances Executive Functions and Prefrontal Structural Neuroplasticity after Traumatic Brain Injury: Evidence from a Randomized Controlled Trial. *Journal of Neurotrauma*, 37(4), 618-634. <https://doi.org/10.1089/neu.2019.6537>
8. Mahalakshmi, B., Maurya, N., Lee, S.-D., & Kumar, V. B. (2020). Possible neuroprotective mechanisms of physical exercise in neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 5895. <https://doi.org/10.3390/ijms21165895>
9. Kempermann, G., Gage, F. H., Aigner, L., Song, H., Curtis, M. A., Thuret, S., Kuhn, H. G., Jessberger, S., Frankland, P. W., Cameron, H. A., Goethe, E., Stepan, J., Denker, V., & Kuhn, J. (2018). Human adult neurogenesis: Evidence and remaining questions. *Cell Stem Cell*, 23(1), 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.04.004>
10. Mendez Colmenares, A., Voss, M. W., Fanning, J., Salerno, E. A., Gothe, N. P., Thomas, M. L., McAuley, E., Kramer, A. F., & Erickson, K. I. (2021). White matter plasticity in healthy older adults: The effects of aerobic exercise. *NeuroImage*, 239, 118305. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118305>
11. Francesca, D., Sara, C., & Paola, -. (n.d.). The gut-brain connection: Exploring the influence of the gut microbiota on neuroplasticity and neurodevelopmental disorders
12. Trejo-Lopez, J. A., Yachnis, A. T., & Prokop, S. (2022). Neuropathology of Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics*, 19(1), 173-185. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01146-y>
13. Kumar, D., Sharma, A., & Sharma, L. (2020). A Comprehensive Review of Alzheimer's Association with Related Proteins: Pathological Role and Therapeutic Significance. *Current Neuropharmacology*, 18(8), 674-695. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200203101828>
14. Simon, D. K., Tanner, C. M., & Brundin, P. (2020). Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clinics in Geriatric Medicine*, 36(1), 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>
15. Jiang, A., Handley, R. R., Lehnert, K., & Snell, R. G. (2023). From Pathogenesis to Therapeutics: A Review of 150 Years of Huntington's Disease Research. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(16), 13021. <https://doi.org/10.3390/ijms241613021>
16. Zahra, W., Shaukat, A., Mehmood, K., & Anwar, S. (2020). The Global Economic Impact of Neurodegenerative Diseases: Opportunities and Challenges. In C. Keswani (Ed.), *Bioeconomy for Sustainable Development* (pp. 377-397). Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-13-9431-7_17
17. Gaceta del Senado. (2016). Senado.gob.mx. [HTTP://www.senado.gob.mx/65/gaceta_del_senado_documento/62028](http://www.senado.gob.mx/65/gaceta_del_senado_documento/62028)
18. IMSS. (2017, June 18). Incrementan Enfermedades Neurodegenerativas; Hay que Detectarlas a Tiempo, Recomienda el IMSS. [Imss.gob.mx. http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/201706/180](http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/201706/180)
19. IMSS. (n.d.). La punta del iceberg. [Gob.Mx. https://www.gob.mx/imss/articulos/la-punta-del-iceberg?idiom=es](https://www.gob.mx/imss/articulos/la-punta-del-iceberg?idiom=es)
20. Congreso de la CDMX. (2022). [HTTP://www.congresocdmx.gob.mx/media/documentos/39f9ee1af210eaba1301c196e31dc203936569df.pdf](http://www.congresocdmx.gob.mx/media/documentos/39f9ee1af210eaba1301c196e31dc203936569df.pdf)
21. Instituto Nacional de Salud Pública. (s.f.). 10 de octubre, Día Mundial de la Salud Mental. <https://www.insp.mx/avisos/10-de-octubre-dia-mundial-de-la-salud-mental>
22. Feigin, V. L., Vos, T., & Nichols, E. (2020). Global burden of neurological disorders: Translating evidence into policy. *The Lancet Neurology*, 19(3), 255-265. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30411-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30411-9)
23. Puderbaugh, M., & Emmady, P. D. (2023). Neuroplasticity. *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557811/>
24. Admin. (2019, septiembre 18). Padecen alzhéimer unas 800 mil personas en México. *Gaceta UNAM*. <https://www.gaceta.unam.mx/padecen-alzheimer-unas-800-mil-personas-en-mexico/>
25. Instituto Nacional de Salud Pública. (s.f.). Hablemos de demencia. <https://www.insp.mx/avisos/hablemos-de-demencia>
26. Feigin, V. L., Vos, T., & Nichols, E. (2020). Global burden of neurological disorders: Translating evidence into policy. *The Lancet Neurology*, 19(3), 255-265. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30411-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30411-9)
27. Tik, M., Woletz, M., Schuler, A. L., Vasileiadi, M., Cash, R. F. H., Zalesky, A., Yeh, P., & Loo, C. (2023). Acute TMS/fMRI response explains offline TMS network effects – An interleaved TMS-fMRI study. *NeuroImage*, 267, 119833. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119833>