

Impacto de las técnicas de estimulación cerebral no invasiva en los procesos de plasticidad cerebral

Effects of non-invasive brain stimulation techniques on brain plasticity

Guadalupe Nathzidy Rivera Urbina ^a, Ana Lucía Jiménez Pérez ^b, Eunice Vargas Contreras ^c, Andrés Molero Chamizo ^d.

Abstract:

Brain and synaptic plasticity processes were initially observed in the hippocampus and cerebellum of experimental animals. This evidence confirmed Hebb's theory of synaptic plasticity and subsequently enabled the study of neuroplasticity phenomena known as long-term potentiation and long-term depression. Neuroplasticity is the ability of the brain in particular, and the nervous system in general, to reorganize and adapt to new experiences, influencing neurodevelopment, learning, and memory, and enabling the activation of recovery mechanisms after brain injury or neural compromise. Brain plasticity occurs at the cellular and neural network levels. These changes are a response, generally adaptive, of the nervous system to external stimulation and its interaction with the environment. Non-invasive brain stimulation techniques have proven effective in modulating neural activity and enhancing adaptive synaptic plasticity processes, thus resulting in a strategy with high potential for basic and translational research in neuroscience, as well as for clinical setting.

Keywords:

Neuroplasticity, brain stimulation, electrical stimulation, magnetic stimulation, neuromodulation

Resumen:

Las primeras evidencias de plasticidad cerebral y sináptica se obtuvieron en modelos con animales de experimentación, y se observaron en el hipocampo y el cerebelo. Estas evidencias confirmaron la teoría de Hebb sobre la plasticidad sináptica, y permitieron posteriormente el estudio de los fenómenos de neuroplasticidad hoy conocidos como potenciación a largo plazo y depresión a largo plazo. La neuroplasticidad es la capacidad del cerebro en particular, y del sistema nervioso en general, de reorganizarse y adaptarse a nuevas experiencias, lo que influye en el neurodesarrollo, el aprendizaje y la memoria, y permite activar mecanismos de recuperación tras una lesión o un compromiso neural. La plasticidad cerebral se manifiesta tanto en cambios celulares como en las redes neuronales. Estos cambios son una respuesta, por lo general adaptativa, del sistema nervioso a la estimulación externa y a la interacción de éste con el entorno. Las técnicas de estimulación cerebral no invasiva han probado ser eficaces para modular la actividad neural y potenciar los procesos de plasticidad sináptica adaptativa, resultando así una estrategia con un alto potencial para la investigación básica y traslacional en Neurociencia, así como en la práctica clínica.

Palabras Clave:

Plasticidad cerebral, estimulación cerebral, estimulación eléctrica, estimulación magnética, neuromodulación

^a Autor de Correspondencia, Universidad Autónoma de Baja California | Baja California | México, <https://orcid.org/0000-0001-8102-4992>, Email: nathzidy.rivera@uabc.edu.mx

^b Universidad Autónoma de Baja California | Baja California | México, <https://orcid.org/0000-0002-8539-4074>, Email: ana.jimenez14@uabc.edu.mx

^c Universidad Autónoma de Baja California | Baja California | México, <https://orcid.org/0000-0002-5238-9527>, Email: eunice.vargas@uabc.edu.mx

^d Universidad de Huelva | España, <https://orcid.org/0000-0003-0381-8927>, Email: andres.molero@dpsi.uhu.es

Fecha de recepción: 26/01/2025, Fecha de aceptación: 28/04/2025, Fecha de publicación: 05/07/2025

Plasticidad cerebral

El fenómeno de neuroplasticidad ha revolucionado nuestra comprensión del sistema nervioso y su capacidad intrínseca para adaptarse y modificarse. En términos conceptuales, la neuroplasticidad se define como la facultad del sistema nervioso central para reorganizar sus estructuras y funciones en respuesta a las demandas internas y externas (Li et al., 2014). Incluye cambios celulares morfológicos, bioquímicos y moleculares, así como cambios en las redes neuronales y su conectividad (de Oliveira R. M. W., 2020). Esta capacidad dinámica del sistema nervioso es fundamental para el propio neurodesarrollo y para los procesos adaptativos de aprendizaje y de recuperación después de una lesión cerebral. Comprender la plasticidad del sistema nervioso nos ofrece perspectivas para mejorar la calidad de vida de las personas, desde la infancia hasta la vejez, y abre nuevas posibilidades en campos como las neurociencias, la educación y la medicina. En este trabajo se revisa el fenómeno de la neuroplasticidad y analizamos el potencial de las técnicas de neuromodulación no invasiva para promover y fortalecer los procesos de plasticidad adaptativa.

La formación y el fortalecimiento de las conexiones nerviosas, así como su complejidad, dependen de la capacidad plástica del cerebro, el cual también tiene la capacidad intrínseca de debilitar la propia conectividad cerebral (Pascual Leone et al., 2011; Freitas et al., 2013). Los fenómenos de potenciación y depresión a largo plazo responden, respectivamente, a estas capacidades. Podemos considerar a la neuroplasticidad como la base fisiológica de la cognición y la conducta (Kuo et al., 2014). La estimulación y la interacción con el entorno inducen cambios plásticos cerebrales en la forma de reorganización cortical y fortalecimiento de las conexiones y de las propiedades neuronales.

La maduración del cerebro está determinada por el desarrollo y fortalecimiento de conexiones nerviosas en interacción con el ambiente. Diversos estudios han demostrado que la privación sensorial en periodos críticos del desarrollo compromete los procesos de maduración cerebral y conectividad necesarios para el correcto procesamiento sensorial (Hubel y Wiesel, 1965; 1970; 1980). Por ejemplo, bebés con una edad alrededor de seis meses muestran preferencias (frecuencia de succión, voltear la cabeza) al escuchar fonemas de sus lenguas nativas, en comparación con fonemas de lenguas extranjeras. A la edad de un año los infantes no responden más a los fonemas extranjeros. Esta evolución en la respuesta puede atribuirse al contacto continuo con sonidos particulares de lenguas nativas, los cuales a su vez promueven el desarrollo de circuitos cerebrales asociados a la experiencia sonora (Kuhl et al., 1992; Männel and Friederici, 2013). El fortalecimiento de estas redes por la práctica diaria facilita la respuesta de los infantes a los fonemas nativos, al tiempo que se debilita la respuesta a otros fonemas no familiares.

Probablemente uno de los estudios más representativos en torno a la reorganización neural sea el estudio de Maguire y colaboradores en el año 2000, realizado en taxistas londinenses, en el que se observó que los hipocampos (estructura localizada en la línea media de los lóbulos temporales) de estos trabajadores tenían un mayor volumen en la región posterior en comparación con personas no taxistas, quienes mostraban un mayor volumen en la región anterior de los hipocampos. Los autores del trabajo concluyeron que muy seguramente ese aumento en la densidad hipocámpal se debe que las conexiones

neuronales aumentaron a partir del aprendizaje relacionado a la navegación espacial. En el mismo estudio se comparó el volumen de los hipocampos de los taxistas con el de conductores de autobús, quienes, por lo general, han de seguir una ruta de viaje específica, a diferencia de los taxistas, que han de seguir múltiples rutas. Los resultados mostraron igualmente que los hipocampos posteriores de los taxistas eran de mayor tamaño, especialmente el del hipocampo derecho, en comparación con los hipocampos de conductores de autobús, en los que el tamaño del hipocampo era mayor en la región anterior. Estos estudios revelan que el aprendizaje y el uso de representaciones espaciales complejas, así como la estimulación y la interacción repetida con el entorno, tienen un impacto crítico en la estructura y la actividad cerebral. En particular, estos estudios mostraron que la continua representación espacial durante la interacción con el entorno fortalece la conectividad del hipocampo posterior, una región que interviene en la localización y ubicación espacial (Maguire et al., 2000. Maguire et al., 2006). Otras evidencias que muestran que los patrones de representación cortical pueden verse modificados por la estimulación ambiental específica pueden hallarse en el estudio realizado en una muestra de violinistas, en el que se observó que el volumen de la corteza somatosensorial primaria era significativamente mayor en expertos violinistas, en comparación con personas sin experiencia en esta práctica musical (Schwenkreis et al., 2007). Respecto a la plasticidad sináptica, que es un tipo de plasticidad estructural, ésta se observó inicialmente en el hipocampo y cerebelo de animales de experimentación, en los que, tras la estimulación de un grupo de neuronas, se observaron cambios electrofisiológicos indicativos de modificaciones en la estructura de las neuronas hipocámpales (particularmente en las dendritas) y en la efectividad de las sinapsis, que se relacionaron con una potenciación de la memoria (Kandel, 2004). Estos cambios en la estructura y la eficacia de la sinapsis asociados a la estimulación neuronal se denominaron potenciación a largo plazo (PLP). Los procesos de PLP se pueden observar en las sinapsis glutamatérgicas sometidas a estimulación continua a 10 Hz. Esta estimulación inicia una cadena de señalización intracelular dependiente de calcio, que resulta finalmente en la expresión de un mayor número de receptores AMPA y NMDA en las neuronas postsinápticas. Este incremento en el número de receptores glutamatérgicos postsinápticos y de la zona activa de la sinapsis facilita la despolarización neuronal e incrementa la sensibilidad y la eficacia de la sinapsis. En regiones relacionadas con la memoria y el aprendizaje, esta mejora en las conexiones sinápticas facilita la expresión de estas funciones cognitivas. Por el contrario, en el fenómeno de depresión a largo plazo (DLP), la falta de estimulación neural induce el fenómeno opuesto, una reducción en el número de receptores AMPA y NMDA, que se internalizan en el interior celular, y la conformación de una menor zona activa de la sinapsis a través de cambios estructurales dendríticos. Estos mecanismos de DLP resultan en una menor sensibilidad y efectividad de las conexiones sinápticas (hecho que no deja de ser un mecanismo de plasticidad dependiente del grado de estimulación), lo cual, desde un punto de vista funcional, se asocia con el olvido. Ambos mecanismos de plasticidad sináptica, PLP y DLP, son fundamentales para el aprendizaje y la memoria, de modo que el cerebro tiene la capacidad de responder neuro cognitivamente al entorno adaptándose al mismo mediante estos cambios en la efectividad de las sinapsis.

Algunos métodos de neuroestimulación pueden inducir plasticidad cerebral o potenciar los procesos de neuroplasticidad. Las técnicas de estimulación cerebral no invasiva tienen el potencial de modificar el potencial de membrana, inducir potenciales de acción y modular la actividad celular y cerebral, entre otros mecanismos a través de PLP y DLP. Esta capacidad de la neuromodulación no invasiva de fortalecer los procesos de neuroplasticidad sitúa a las técnicas de estimulación cerebral como una aproximación útil y segura para explorar la neurobiología de las funciones cerebrales y para modificar los procesos cerebrales alterados en numerosas patologías neurológicas y psiquiátricas.

Estimulación cerebral no invasiva

Dos de las técnicas más comunes son la estimulación magnética transcraneal (TMS es la abreviatura internacionalmente utilizada) y la estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS). Ambas técnicas tienen, además, distintas versiones, todas ellas con potencial igualmente para inducir cambios en la excitabilidad de las neuronas y en la actividad neuronal.

La TMS es una herramienta bien establecida para inducir potenciales de acción mediante la inducción de fuertes campos eléctricos corticales de corta duración (Chen, 2000; Pascual-Leone, 2002; Pascual-Leone y Tormos-Muñoz, 2008). Esta técnica se basa en los principios de la inducción electromagnética de Faraday (siglo XIX). Sin embargo, fue en 1984 cuando Barker y colaboradores desarrollaron un procedimiento de estimulación magnética transcraneal, del que posteriormente derivaron los actuales dispositivos de TMS.

Los dispositivos de TMS generan una corriente eléctrica de alto voltaje a través de un capacitor. Esta corriente eléctrica, o pulso, transcurre por un conductor conectado con una bobina electromagnética. El flujo de corriente eléctrica a través de la bobina genera campos magnéticos transversales de suficiente intensidad para alcanzar la corteza cerebral. La exposición a estos campos magnéticos genera campos eléctricos corticales que, a su vez, inducen potenciales de acción. La aplicación de TMS en la corteza motora genera, mediante los mecanismos arriba indicados, potenciales evocados motores. Aplicando una alta intensidad de estimulación en la corteza motora, la TMS puede inducir contracciones musculares contralaterales al activar el tracto corticoespinal. Con intensidades más bajas, los cambios en la excitabilidad de la vía motora descendente pueden cuantificarse a través del registro de los potenciales evocados motores en el músculo contralateral a la región cortical estimulada (Kujirai et al., 1993; Rothwell, 1993; Koch et al., 2007). La capacidad de estimulación cortical de la TMS no es muy inferior a aquella asociada a la implantación o colocación de electrodos en la superficie de la corteza cerebral. Los protocolos de TMS establecidos en la actualidad son adecuados para evaluar la función de subgrupos neuronales en la corteza motora (Ziemann et al., 2008; Guidali et al., 2025; Vucic et al., 2025), así como para analizar las interacciones específicas cortico-corticales. Un protocolo específico para evaluar la integridad de la vía motora descendente es mediante el registro de los potenciales evocados motores que induce la aplicación de TMS en la corteza motora. En investigación básica, estos potenciales evocados motores suelen registrarse a través de un electrodo colocado en algún músculo de la mano, como el músculo abductor del pulgar o el músculo abductor del

meñique. Al posicionar la bobina del TMS sobre la representación cortical de la mano (en el área 4 de Brodmann) y aplicar un pulso con la intensidad suficiente, se activa la vía corticoespinal y se inducen respuestas motoras que pueden observarse en la forma de potenciales evocados motores, es decir, a través de cambios en la amplitud de la onda eléctrica registrada

La tDCS es otra de las técnicas de estimulación cerebral no invasiva que ha demostrado ser segura y con capacidad para modular la actividad de áreas específicas del cerebro.

En el siglo XVIII, Fritch y Hitzig comprobaron que la aplicación de una corriente de baja intensidad sobre la corteza cerebral de perros y conejos inducía un espasmo muscular, proporcionando así nuevas evidencias de la capacidad del sistema nervioso de transmitir señales eléctricas que Galvani ya había empezado a explorar un siglo atrás. Curiosamente, Giovanni Aldini (sobrino de Galvani) documentó en el siglo XVIII un procedimiento de aplicación galvánica de corrientes eléctricas sobre la cabeza de un paciente con depresión mayor (Isitan et al., 2020). En los años treinta del siglo XX, Cerletti y Bini introdujeron el electroshock como tratamiento para la psicosis. Estos investigadores fueron nominados varias veces al Premio Nobel a principios de los años cincuenta por el uso de la terapia electroconvulsiva para tratar trastornos psicóticos como la esquizofrenia o el trastorno maniaco-depresivo (Cerletti, 1954). En los años sesenta, un nuevo descubrimiento sobre la corriente eléctrica recuperó nuevamente el interés por esta técnica. Albert (1966) observó que la polarización de las corrientes eléctricas (anodal y catodal) aplicadas en ratas tenía un impacto en la consolidación del aprendizaje. En la década de los 90 surgió un nuevo tratamiento para disminuir los síntomas de la enfermedad de Parkinson: la técnica quirúrgica de estimulación cerebral profunda, que produjo beneficios en la reducción de los síntomas motores de esta enfermedad. En la misma década, Priori et al. (1998) observaron por primera vez cambios en la excitabilidad de la corteza motora humana después de la estimulación transcraneal con corriente continua. En concreto, observaron una relación entre la estimulación catodal y el aumento de la excitabilidad de la corteza motora. Posteriormente, Nitsche y Paulus (2000) encontraron que la estimulación anodal transcraneal con corriente directa aplicada sobre la corteza motora aumentaba la excitabilidad de la corteza motora mientras que la corriente catodal la disminuía. A partir de estos estudios, muchos investigadores se han interesado en el uso de la estimulación transcraneal con corriente continua como una herramienta útil y segura para los estudios de neurociencia.

El procedimiento de estimulación transcraneal con corriente directa en humanos consiste en la inducción de una corriente eléctrica continua de baja intensidad. La densidad de la corriente que se aplica depende, además de la intensidad, del tamaño de los electrodos bipolares. El efecto primario del cambio de potencial de membrana a través de la tDCS parece deberse a su influencia sobre las interacciones entre los sistemas gabaérgico y/o glutamatérgico, dando como resultado un aumento o una disminución de la excitabilidad celular según el sistema de neurotransmisión potenciado.

En humanos, se han diseñado y aplicado varios protocolos de estimulación no invasiva utilizando TMS y tDCS para analizar los procesos de plasticidad sináptica en la corteza motora primaria, principalmente a partir de cambios a largo plazo en las amplitudes de los potenciales evocados motores. Estos protocolos resultan análogos a aquellos utilizados en estudios

con animales de experimentación para evaluar la plasticidad cerebral en la forma de potenciación y depresión a largo plazo. El uso de ambos métodos de neuromodulación permite, además, explorar la conectividad cortico-cortical.

Neuroplasticidad y neuromodulación

La neuroplasticidad inducida por estimulación cerebral no invasiva se puede promover a través de diferentes protocolos de estimulación, en los que la excitabilidad cortical puede aumentarse o disminuirse en función de la polaridad (corriente anodal o catodal) de la estimulación aplicada en la región objetivo. Diversas evidencias en modelos de experimentación con animales y estudios mediante neuroimagen apuntan a una alteración del sistema glutamatérgico dependiente de la estimulación cerebral no invasiva como base neuroquímica de los cambios a largo plazo inducidos en la excitabilidad cortical. Si bien la corriente anodal y catodal induce un aumento y reducción en la excitabilidad de la corteza motora, respectivamente (Nitsche y Paulus, 2000), se ha observado que este efecto dependiente de la polaridad está limitado por la particular interacción entre intensidad de estimulación y polaridad. Así, la estimulación catodal a una intensidad de 2 mA se ha asociado con un aumento significativo de la excitabilidad de la corteza motora primaria (Batsikadze et al., 2013), mientras que intensidades menores inducen una reducción de la excitabilidad (Nitsche y Paulus, 2000). La tDCS, a través de su potencial para modular la excitabilidad cortical y la actividad de los sistemas de neurotransmisión, ha demostrado ser una efectiva y segura herramienta con potencial para evocar neuroplasticidad tanto en animales de experimentación como en humanos (Márquez-Ruiz et al., 2012; Molaee-Ardekani et al., 2013). En neurociencia, las distintas versiones de la estimulación eléctrica cerebral no invasiva (tDCS, tACS, tPCS, tRNS) están permitiendo explorar los correlatos neurales de numerosas funciones cerebrales, así como su potencial para mejorar las funciones cognitivas y los mecanismos fisiopatológicos responsables de diversas condiciones psiquiátricas y neurológicas.

Varios procedimientos y protocolos de TMS se asocian igualmente con mecanismos de neuroplasticidad. Uno de estos procedimientos es mediante la aplicación de pulsos dobles (TMS de doble pulso, que consiste en la aplicación de un estímulo condicionante y, tras un intervalo de tiempo corto, aplicar nuevamente un estímulo, denominado de prueba). Esta estimulación mediante pulsos emparejados se utiliza para inducir en la corteza motora primaria los fenómenos de facilitación e inhibición intracortical. Bajo este procedimiento, el primer pulso de TMS resulta un estímulo sub-umbral condicionante que se aplica antes del pulso de prueba. Este pulso de prueba se aplica a una intensidad suficiente para inducir potenciales evocados motores. Dependiendo de la proximidad temporal relativa entre la presentación de ambos estímulos (medida en milisegundos), el resultado es una activación de neuronas inhibitoras intracortical (inhibición intracortical bajo intervalos cortos), o una activación de neuronas facilitadoras intracorticales (facilitación intracortical bajo intervalos mayores). En particular, los intervalos entre estímulos asociados con las vías inhibitoras son 2, 3, 5 y 7 ms. Dependiendo de estos intervalos de tiempo entre el estímulo condicionante y el pulso de prueba, la respuesta inhibitoria cambia de magnitud, siendo la respuesta inhibitoria del

potencial evocado motor de mayor magnitud cuando la cercanía entre estímulos es mayor. Cuando se aplican intervalos entre estímulos de 10 y 15 ms se activan las vías facilitadoras y se induce facilitación intracortical medida a través de cambios en los potenciales evocados motores (Rothwell, 1997). Asimismo, un intervalo entre estímulos de 15 ms produce una mayor facilitación de los potenciales evocados motores que uno de 10 ms.

Los fenómenos de inhibición y facilitación intracortical en la corteza motora pueden diferir según la edad. Los niños muestran significativamente menos inhibición intracortical (bajo intervalos entre estímulos de 1, 3 y 5 ms) en comparación con los adultos, y los adolescentes muestran significativamente menos inhibición (con intervalos de 5 ms) en comparación con adultos (Walther et al., 2009). La maduración de la corteza motora podría estar guiada por los procesos de inhibición intracortical. Este condicionante evolutivo podría tener un significado funcional, toda vez que los movimientos más precisos (como, por ejemplo, la escritura) necesitan un alto control inhibitorio de diferentes músculos.

Los cambios en la excitabilidad cerebral son necesarios para dar una respuesta adaptativa y coordinada a estímulos internos y externos. La propia excitabilidad es sensible a ciertos factores como el estado emocional, el estado de activación física o emocional, niveles de estrés, exposición a sustancias psicoactivas, incluso la edad. Además en el caso de la corteza motora, su topografía, excitabilidad y funcionalidad se modifican en función del grado y características de la estimulación recibida a lo largo del ciclo de vida y, especialmente, a través de los procesos de aprendizaje (Walther et al., 2009; Freitas et al., 2013; Bashir et al., 2014). Por otro lado, la excitabilidad cortical es el resultado de las interacciones mutuas entre los procesos de facilitación e inhibición intracortical. Así, por ejemplo, los propios procesos de inhibición intracortical pueden reducirse durante el aprendizaje motor (Coxon et al., 2014). Desde un punto de vista funcional, los fenómenos de inhibición intracortical son relevantes para procesos como la capacidad de focalizar la atención, la regulación emocional, el aprendizaje inhibitorio, el aprendizaje implícito, etc. El principal neurotransmisor relacionado con la inhibición intracortical es el GABA.

Por otro lado, los métodos de neuromodulación también han sido útiles para explorar la plasticidad interregional de áreas corticales interconectadas. Boros et al. (2008) encontraron un efecto selectivo de la estimulación anodal premotora caracterizado por la inducción de inhibición intracortical de latencia corta y por un aumento de la facilitación intracortical, medidos ambos a través de los potenciales evocados motores dependientes de TMS. Los autores atribuyen este impacto de la estimulación anodal prefrontal sobre la excitabilidad de la corteza premotora como un efecto de conectividad ipsilateral entre la corteza premotora y la corteza motora primaria.

Diferentes áreas corticales de asociación relacionadas con las respuestas motoras, como la corteza parietal, también parecen tener una conectividad funcional con las áreas motoras críticas para el aprendizaje motor. La modulación que ejerce la corteza parietal sobre la actividad de la corteza motora ha sido estudiada en humanos mediante neuroimagen (Pascual-Leone et al., 2011) y estimulación cerebral (Koch et al., 2007, 2008; Veniero et al., 2013; Rivera-Urbina et al. 2015). La conectividad cortico-cortical parietal-motora forma parte de una red crítica en la planificación y ejecución de movimientos voluntarios. La correcta conectividad entre estas dos cortezas permite la

coordinación y el control de los movimientos del cuerpo. La corteza parietal es responsable de procesar la información sensorial relacionada con la posición y el movimiento del cuerpo. Esta función crítica de la conectividad parieto-motora en el sistema motor humano se ha demostrado mediante estudios que han empleado neuromodulación para obtener explicaciones mecanicistas. Así, por ejemplo, la modulación de la excitabilidad de la corteza parietal ha demostrado además tener efectos terapéuticos motores e incide en el aprendizaje motor (Rivera-Urbina et al., 2022). Lo cual sugiere que estas áreas y redes neurales pueden ser objeto de reorganización funcional, principio fundamental de la neuroplasticidad.

Neuromodulación en la práctica clínica

Con respecto a la utilidad y seguridad de la neuromodulación en la práctica clínica, la tDCS ha demostrado cierta eficacia en diferentes condiciones clínicas. Bolognini et al. (2013) aplicaron tDCS (anodal y catodal) sobre la corteza motora primaria y la corteza parietal posterior en sesiones separadas para evaluar sus respectivos efectos sobre el dolor y las sensaciones del miembro fantasma, dada la vinculación de esta sintomatología con fenómenos de plasticidad cortical no adaptativa. Por un lado, descubrieron que las sensaciones dolorosas y no dolorosas del miembro fantasma son fenómenos disociables. Las sensaciones del miembro fantasma no dolorosas podrían atribuirse a una hiper-excitación de la corteza parietal posterior que pudo normalizarse mediante estimulación catodal (2 mA, 15 min) sobre esta región. En cambio, los autores atribuyeron el dolor del miembro fantasma se atribuye a una excitabilidad cortical patológica en la red sensoriomotora. Obtuvieron esta conclusión debido a que la aplicación de corriente anodal tDCS (2 mA, 15 min) sobre la corteza motora primaria se asoció con un efecto analgésico en los pacientes con dolor del miembro fantasma. Los resultados de este estudio indican que la excitabilidad alterada de diferentes áreas corticales influye diferencialmente en las sensaciones dolorosas y no dolorosas del miembro fantasma, y sugieren que la modulación de esta excitabilidad alterada mediante tDCS puede reducir diferencialmente estos síntomas dependiendo de la polaridad y la región cortical de aplicación. Además de este potencial uso terapéutico, los efectos de la tDCS se han estudiado en el contexto de una multitud de condiciones psiquiátricas y neurológicas, incluido el síndrome de negligencia (Medina et al., 2013) y los trastornos motores en pacientes con ictus (Convento et al., 2014). Así pues, la neuromodulación no invasiva ha demostrado ser una herramienta de investigación y de intervención clínica segura y efectiva. En el tratamiento de patologías psiquiátricas, la FDA (Food and Drug Administration) de los EE. UU. de Norteamérica, administración de referencia internacional que regula el uso de medicamentos, sustancias y dispositivos médicos, autorizó y aprobó hace más de una década la utilización de la TMS como tratamiento seguro y efectivo para el trastorno obsesivo compulsivo y la depresión mayor. Originariamente, la intervención mediante TMS consistía en aplicar numerosos pulsos simples durante periodos prolongados de tiempo (30 a 40 minutos) con el objetivo de inducir cambios fisiológicos y/o funcionales. Actualmente existen nuevos paradigmas de TMS que permiten reducir ampliamente el tiempo total de intervención mediante la aplicación de trenes de pulsos theta de alta frecuencia que, en un tiempo alrededor de 5

minutos, resultan en un número de pulsos igual o superior a los obtenidos mediante los procedimientos clásicos (Huang et al 2005). Desde una perspectiva fisiológica, la aplicación de trenes de pulsos de manera continua induce plasticidad cerebral en la forma de depresión a largo plazo (DLP), mientras que la aplicación intermitente de los mismos trenes de pulsos incrementa la excitabilidad neuronal, lo que da lugar a cambios plásticos de tipo potenciación a largo plazo (PLP) (Suppa et al., 2016). Esta aproximación más efectiva de neuromodulación, a través de pulsos theta, amplía significativamente el potencial de investigación y terapéutico de la TMS. Los métodos y técnicas actuales de neuromodulación eléctrica o magnética tienen un alto potencial para modular de manera no invasiva la actividad cerebral, abriendo así nuevas vías para comprender los mecanismos cerebrales subyacentes a los procesos cognitivos, emocionales y motores (Rounis y Huang, 2020).

Conclusiones

La estimulación cerebral no invasiva es un método de neuromodulación con capacidad demostrada para inducir de manera segura cambios plásticos. Este potencial de las técnicas de neuromodulación está permitiendo importantes avances en neurociencia y en las ciencias del comportamiento, contribuyendo notablemente al avance del conocimiento básico del funcionamiento del sistema nervioso, de las redes neuronales, los procesos de plasticidad cerebral, la neurobiología de funciones neuropsicológicas específicas, e incluso la neuropatología de diversas condiciones neurológicas y psiquiátricas. Además, los resultados de los estudios básicos tienen una evidente capacidad traslacional al ámbito de la clínica, particularmente en el tratamiento de diversas condiciones neurológicas, psiquiátricas y psicológicas que limitan sustancialmente la calidad de vida. Las intervenciones mediante neuromodulación son una alternativa segura en el tratamiento de pacientes refractarios que no responden a diversos tratamientos farmacológicos o conductuales. Numerosos estudios han demostrado la capacidad de la estimulación cerebral no invasiva para inducir mejoras en la calidad de vida, las habilidades cognitivas, y la sintomatología de diferentes patologías de difícil tratamiento, como la depresión mayor. Las técnicas de neuromodulación tienen así un doble potencial. Por un lado, son aproximaciones seguras y aceptablemente efectivas en el tratamiento de pacientes con patologías cerebrales. Por otro lado, en poblaciones neurotípicas pueden impulsar y mejorar diversas funciones cognitivas, como el aprendizaje implícito y explícito, el procesamiento emocional, la atención, o la memoria, mejorando subsecuentemente la calidad de vida.

La neuromodulación no invasiva es una aproximación de investigación que permite además explorar los fenómenos de neuroplasticidad, analizando la capacidad del cerebro para cambiar y adaptarse a su entorno. Conocer los mecanismos y características de esta capacidad plástica del cerebro no solo es relevante para la neurociencia, sino también, para áreas como la educación, la medicina, la rehabilitación y las ciencias del comportamiento, entre otras.

Referencias

- Albert, DJ. (1966) The effects of polarizing currents on the consolidation of learning. *Neuropsychologia* 4(1) : 65-77. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(66\)90021-2](https://doi.org/10.1016/0028-3932(66)90021-2).
- Bashir, S., Mizrahi, I., Weaver, K., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2010). Assessment and modulation of neural plasticity in rehabilitation with transcranial magnetic stimulation. PM & R. *The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation*, 2(12 Suppl 2), S253–S268. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.10.015>
- Batsikadze G, Moliadze V, Paulus W, Kuo MF, Nitsche MA (2013) Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *J Physiol* 591(7): 1987-2000. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.249730>
- Blumberger, D. M., Vila-Rodriguez, F., Thorpe, K. E., Feffer, K., Noda, Y., Giacobbe, P., Knyahnytska, Y., Kennedy, S. H., Lam, R. W., Daskalakis, Z. J., & Downar, J. (2018). Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*, 391(10131), 1683–1692. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30295-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30295-2)
- Bolognini, N., & Miniussi, C. (2018). Noninvasive brain stimulation of the parietal lobe for improving neurologic, neuropsychologic, and neuropsychiatric deficits. *Handbook of Clinical Neurology*, 151, 427–446. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63622-5.00022-X>
- Boros, K., Poreisz, C., Münchau, A., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2008). Premotor transcranial direct current stimulation (tDCS) affects primary motor excitability in humans. *The European Journal of Neuroscience*, 27(5), 1292–1300. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06090.x>
- Cerletti U. (1954). Electroshock therapy. *Journal of Clinical and Experimental Psychopathology*, 15(3), 191–217.
- Cole, E. J., Stimpson, K. H., Bentzley, B. S., Gulser, M., Cherian, K., Tischler, C., Nejad, R., Pankow, H., Choi, E., Aaron, H., Espil, F. M., Pannu, J., Xiao, X., Duvio, D., Solvason, H. B., Hawkins, J., Guerra, A., Jo, B., Raj, K. S., Phillips, A. L., ... Williams, N. R. (2020). Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression. *The American Journal of Psychiatry*, 177(8), 716–726. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19070720>
- Convento, S., Bolognini, N., Fusaro, M., Lollo, F., & Vallar, G. (2014). Neuromodulation of parietal and motor activity affects motor planning and execution. *Cortex*; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior, 57, 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.03.006>
- Coxon, J. P., Stinear, C. M., & Byblow, W. D. (2007). Selective inhibition of movement. *Journal of Neurophysiology*, 97(3), 2480–2489. <https://doi.org/10.1152/jn.01284.2006>
- Chen WH, Mima T, Siebner HR, Oga T, Hara H, Satow T, Begum T, Nagamine T, Shibasaki H. (2003) Low-frequency rTMS over lateral premotor cortex induces lasting changes in regional activation and functional coupling of cortical motor areas. *Clinical Neurophysiology* 114: 1628-37. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00063-4](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00063-4)
- de Oliveira R. M. W. (2020). Neuroplasticity. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 108, 101822. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2020.101822>
- Freitas C, Farzan F, Pascual-Leone A (2013) Assessing brain plasticity across the lifespan with transcranial magnetic stimulation: why, how, and what is the ultimate goal? *Front. Neurosci* (2)7:42. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00042>
- Guidali, G., & Bolognini, N. (2025). Tracking Changes in Corticospinal Excitability During Visuomotor Paired Associative Stimulation to Predict Motor Resonance Rewriting. *Brain Sciences*, 15(3), 257. <https://doi.org/10.3390/brainsci15030257>
- Hitzig E. (1900). Hughlings Jackson and the Cortical Motor Centres in the Light of Physiological Research: Being the Second Hughlings Jackson Lecture Delivered before the Neurological Society of London. *British Medical Journal*, 2(2083), 1564–1565. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.2083.1564>
- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45(2), 201–206. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>
- Hubel DH and Wiesel TN (1965) Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *J. Neurophysiol* 28: 1029–1040. <https://doi.org/10.1152/jn.1965.28.6.1029>
- Hubel DH and Wiesel TN (1970) The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J. Physiol* 206: 419–436. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1970.sp009022>
- Hubel DH, Wiesel TN (1980) The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. *J Comp Neurol* 191: 1–51. <https://doi.org/10.1002/cne.901910102>
- Isitan, C., Yan, Q., Spencer, D. D., & Alkawadri, R. (2020). Brief history of electrical cortical stimulation: A journey in time from Volta to Penfield. *Epilepsy*

- research, 166, 106363.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2020.106363>
- Kandel E. R. (2004). The molecular biology of memory storage: a dialog between genes and synapses. *Bioscience reports*, 24(4-5), 475–522.
<https://doi.org/10.1007/s10540-005-2742-7>
- Koch G, Fernandez M, Cheeran B, Ruge D, Schippling S, Caltagirone C, and Rothwell JC (2007) Focal Stimulation of the Posterior Parietal Cortex Increases the Excitability of the Ipsilateral Motor Cortex. *J Neurosci* 27 (25): 6815–6822.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0598-07.2007>
- Koch G, Fernandez M, Cheeran B, Schippling S, Caltagirone C, Driver J, Rothwell JC (2008) Functional Interplay between Posterior Parietal and Ipsilateral Motor Cortex Revealed by Twin-Coil Transcranial Magnetic Stimulation during Reach Planning toward Contralateral Space. *J Neurosci* 28(23): 5944–5953.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0957-08.2008>
- Kuhl PK, Williams KA, Lacerda F, Stevens KN, Lindblom B. (1992) Linguistic experience alters phonetic perception in infants by 6 months of age. *Science* 255(5044):606-8. DOI: 10.1126/science.1736364
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD (1993) Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 471: 501-19. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1993.sp019912>
- Kuo MF, Paulus W, Nitsche MA. (2014) Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *Neuroimage* 15 (85):948-60.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.117>
- Li P, Legault J, Litcofsky KA (2014) Neuroplasticity as a function of second language learning: Anatomical changes in the human brain. *Cortex*, in press
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.05.001>
- Maguire, E.A., Gadian, D.G., Johnsrude, I.S., Good, C.D., Ashburner, J., Frackowiak, R.S.J. y Frith, C.D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Science*, 97(8), 4398–4403.
<https://doi.org/10.1073/pnas.070039597>
- Maguire, E.A., Woollett, K. y Spiers, H.J. (2006). London taxi drivers and bus drivers: A structural MRI and neuropsychological analysis. *Hippocampus*, 16, 1091–1101. <https://doi.org/10.1002/hipo.20233>
- Männel C, Friederici AD (2013) Accentuate or repeat? Brain signatures of developmental periods in infant word recognition. *Cortex* 49 (10):2788-98.
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.09.003>
- Márquez-Ruiz J, Leal-Campanario R, Sánchez-Campusano R, Molaee-Ardekani, B, Wendling F, Miranda PC, Ruffini G, Gruart A, Delgado-García, JM (2012). Transcranial direct-current stimulation modulates synaptic mechanisms involved in associative learning in behaving rabbits. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109 (17) 6710-6715,
<https://doi.org/10.1073/pnas.1121147109>
- Medina, F. J., & Túnez, I. (2013). Mechanisms and pathways underlying the therapeutic effect of transcranial magnetic stimulation. *Reviews in the Neurosciences*, 24(5), 507–525. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2013-0024>
- Molaee-Ardekani B, Márquez-Ruiz J, Merlet I, Leal-Campanario R, Gruart A, Sánchez-Campusano R, Birot G, Ruffini G, Delgado-García JM, Wendling F (2013) Effects of transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on cortical activity: a computational modeling study. *Brain Stimul* 6(1): 25-39. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.12.006>
- Nitsche MA, Paulus W (2000) Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527 (3): 633-639.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>
- Pascual-Leone A, Freitas C, Oberman L, Horvath JC, Halko M, Eldaief M, Bashir S, Vernet M, Shafi M, Westover B, Vahabzadeh-Hagh AM, Rotenberg A (2011) Characterizing brain cortical plasticity and network dynamics across the age-span in health and disease with TMS-EEG and TMS-fMRI. *Brain Topography* 24 (4): 302-315. <https://doi.org/10.1007/s10548-011-0196-8>
- Pascual-Leone A, Tormos-Muñoz JM (2008) Transcranial magnetic stimulation: the foundation and potential of modulating specific neuronal networks. *Rev Neurol* 46(1): 3-10.
<https://doi.org/10.33588/rn.46S01.2008081>
- Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M (1998). Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport*. 9(10): 2257-60. DOI: 10.1097/00001756-199807130-00020
- Rivera-Urbina, G. N., Batsikadze, G., Molero-Chamizo, A., Paulus, W., Kuo, M. F., & Nitsche, M. A. (2015). Parietal transcranial direct current stimulation modulates primary motor cortex excitability. *The European Journal of Neuroscience*, 41(6), 845–855.
<https://doi.org/10.1111/ejn.12840>
- Rivera-Urbina, G. N., Molero-Chamizo, A., & Nitsche, M. A. (2022). Discernible effects of tDCS over the primary motor and posterior parietal cortex on different stages of motor learning. *Brain Structure & Function*, 227(3), 1115–1131. <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02451-0>

- Rothwell JC (1993). Evoked potentials, magnetic stimulation studies, and event-related potentials. *Current Opinion Neurol* 6(5): 715-23. DOI: 10.1097/00019052-199310000-00007
- Rothwell JC (1997) Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods* 74(2): 113–22. [https://doi.org/10.1016/S0165-0270\(97\)02242-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(97)02242-5)
- Rounis, E., & Huang, Y. Z. (2020). Theta burst stimulation in humans: a need for better understanding effects of brain stimulation in health and disease. *Experimental Brain Research*, 238(7-8), 1707–1714. <https://doi.org/10.1007/s00221-020-05880-1>
- Schwenkreis P, El Tom S, Ragert P, Pleger B, Tegenthoff M, Dinse HR (2007) Assessment of sensorimotor cortical representation asymmetries and motor skills in violin players. *Eur J Neurosci* 26(11):3291-30. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05894.x>
- Suppa, A., Huang, Y. Z., Funke, K., Ridding, M. C., Cheeran, B., Di Lazzaro, V., Ziemann, U., & Rothwell, J. C. (2016). Ten Years of Theta Burst Stimulation in Humans: Established Knowledge, Unknowns and Prospects. *Brain Stimulation*, 9(3), 323–335. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.01.006>
- Vucic, S., Pavey, N., Menon, P., Babayev, M., Maslyukova, A., Muraviev, A., & Kiernan, M. C. (2025). Neurophysiological assessment of cortical motor function: A direct comparison of methodologies. *Clinical Neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 170, 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2024.12.001>
- Walther M1, Berweck S, Schessl J, Linder-Lucht M, Fietzek UM, Glocker FX, Heinen F, Mall V (2009) Maturation of inhibitory and excitatory motor cortex pathways in children. *Brain Development* (7):562-7. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2009.02.007>
- Zhao, H., Jiang, C., Zhao, M., Ye, Y., Yu, L., Li, Y., Luan, H., Zhang, S., Xu, P., Chen, X., Pan, F., Shang, D., Hu, X., Jin, K., Chen, J., Mou, T., Hu, S., Fitzgibbon, B. M., Fitzgerald, P. B., Cash, R. F. H., ... Huang, M. (2024). Comparisons of Accelerated Continuous and Intermittent Theta Burst Stimulation for Treatment-Resistant Depression and Suicidal Ideation. *Biological Psychiatry*, 96(1), 26–33. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.12.013>
- Ziemann U, Paulus W, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Byblow WD, Berardelli A, Siebner HR, Classen J, Cohen LG, Rothwell JC (2008) Consensus: Motor cortex plasticity protocols. *Brain Stimulation* 1(3):164-82. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.006>