

# Efectos de la estimulación magnética transcranial en células gliales: Una revisión integrativa

## Effects of transcranial magnetic stimulation on glial cells: An integrative review

Rodrigo Acosta-Luna<sup>1</sup>,  Leticia Verdugo-Díaz<sup>2</sup> 

DOI: 10.19136/hs.a23n2.5312

Artículo de Revisión

• Fecha de recibido: 1 de octubre de 2022 • Fecha de aceptado: 23 de febrero de 2023 • Fecha de publicación: 17 de junio de 2024

Autor de correspondencia

Leticia Verdugo Díaz. Dirección postal: Laboratorio de Bioelectromagnetismo, Departamento de Fisiología, Edificio A, 5o piso, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad Universitaria, CP. 04510, Coyoacán, Ciudad de México, México.

Correo electrónico: leticia@unam.mx

### Resumen

**Objetivo:** Identificar la evidencia científica de los principales efectos de la estimulación magnética transcranial repetitiva (EMTr) y theta burst (TBS) en células gliales (astrocitos, microglía y oligodendrocitos) en modelos animales de distintas patologías que aquejan al sistema nervioso central (SNC).

**Materiales y Métodos:** Se realizó una revisión integrativa en las bases de datos: Pubmed, Web of Science, EBSCO y Cochrane desde 1995 a julio de 2022. Se consideraron trabajos que hayan utilizado la configuración de rTMS y TBS. Los descriptores y operadores lógicos booleanos AND y OR se combinaron con las siguientes palabras: “transcranial magnetic stimulation, glial cells/ astrocytes/ oligodendrocytes/ microglía”.

**Resultados:** Se obtuvieron 27 trabajos, el 81% eran estudios in vivo y el resto in vitro, en distintos modelos de patologías. Más del 80% de los trabajos se centran en reportar la astrogliosis a través del marcador GFAP, mientras que otro 45% indagan lo que sucede en la microglía con el marcador Iba-1, y solo el 9% de las investigaciones se enfocan en oligodendrocitos al menos en estudios in vivo.

**Conclusiones:** El principal efecto reportado que induce la EMTr y la TBS fue la disminución de la reactividad glial, dicha disminución podría ser mediada por una interacción entre astrocitos, microglía, oligodendrocitos y neuronas, la cual puede promover una recuperación en diferentes patologías del SNC.

**Palabras clave:** Astrocitos; Microglía; Oligodendrocitos; Inflamación.

### Abstract

**Objective:** To identify the main effects of repetitive type transcranial magnetic (rTMS) and theta burst (TBS) stimulation on glial cells such as astrocytes, microglia, and oligodendrocytes in animal models of different nervous system pathologies.

**Material and methods:** An integrative review was carried out in the Pubmed, Web of Science, EBSCO, and Cochrane databases published between 1995 and July 2022. We selected works that will use only rTMS and TBS configurations. The Boolean logical descriptors and operators AND, and OR were combined with the following words: “transcranial magnetic stimulation, glial cells/ astrocytes/ oligodendrocytes/ microglia”.

**Results:** Twenty-seven works were obtained, of which 81% were in vivo studies and the rest are works carried out in vitro, in which different models of pathologies are used. More than 80% of the works focus on reporting astrogliosis through the GFAP marker, while another 41% investigate what happens in the microglia with the Iba-1 marker, and only 9% of the investigations focus on oligodendrocytes at least in vivo studies.

**Conclusions:** The main effects reported of rTMS, and TBS was the decrease in glial and astroglial reactivity. This decrease could be due to interaction among astrocytes, microglia, oligodendrocytes, and neurons, which would lead to a recovery in different CNS pathologies.

**Keywords:** Astrocytes; Microglia; Oligodendrocytes; Inflammation.

<sup>1</sup> Licenciado en Psicología. Laboratorio de Bioelectromagnetismo, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.

<sup>2</sup> Doctora en Ciencias. Laboratorio de Bioelectromagnetismo, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.



## Introducción

La estimulación magnética transcraneal (EMT) o TMS por sus siglas en inglés (*transcranial magnetic stimulation*), es una herramienta que hoy en día ha sido de gran relevancia en el ámbito clínico en diferentes enfermedades, esto se debe a que al ser una técnica no invasiva permite inducir corriente eléctrica al cerebro y de esta forma modular ya sea suprimiendo o potenciando la excitabilidad cortical. La EMT opera según el principio de inducción electromagnética propuesto por Faraday en 1831, el cual establece que al realizar una transmisión de un pulso intenso y breve de corriente a través de una bobina da lugar a un campo magnético fluctuante perpendicular al plano de la bobina, que posteriormente induce una corriente eléctrica<sup>1</sup>. Este campo tiene la capacidad de atravesar el cuero cabelludo, cráneo y meninges e inducir corriente eléctrica en el tejido cerebral<sup>2</sup>.

La EMT dependiendo de diversos parámetros de estimulación puede tener distintas configuraciones. En el caso de los tipos de pulsos existen los de un solo pulso, los pulsos pareados, la asociativa pareada, la repetitiva, la de tipo *theta burst*, etc. Esta revisión se centra en dos tipos de estimulación, el primero es la estimulación magnética repetitiva (EMTr o rTMS por sus siglas en inglés) caracterizada por la aplicación de varios pulsos de la misma intensidad determinada por unidad de tiempo, aplicados a una sola área del cerebro<sup>3</sup>; y el segundo es la estimulación *theta burst* (TBS por sus siglas en inglés) consistente en la aplicación de ráfagas repetidas de estímulos electromagnéticos de alta o baja frecuencia<sup>4</sup>.

La EMT es capaz de modular la excitabilidad cortical ya sea inhibiendo o potenciando dicha excitabilidad; de acuerdo con lo observado en la EMTr, estos efectos de inhibición o excitación dependen de la frecuencia que se administre. La EMTr de baja frecuencia corresponde a aquellas de frecuencia menor o igual a 1 Hz, mientras que para las de alta frecuencia se consideran frecuencias mayores o iguales a 5 Hz. Se sabe que la EMTr a bajas frecuencias produce efectos inhibitorios y por el contrario la EMTr a altas frecuencias produce efectos excitatorios en la corteza cerebral<sup>2,4,5</sup>.

La estimulación *theta burst* fue propuesta por Huang y colaboradores<sup>6</sup>. Este protocolo comprende ráfagas cortas de pulsos a 50 Hz con baja intensidad (80% del umbral motor activo) repetidos a 5 Hz. Además, al igual que la EMTr, la TBS involucra dos modos de administración diferentes: TBS continuo (cTBS), utilizando una secuencia ininterrumpida de TBS que dura 40 segundos (600 pulsos), este tipo de configuración tiene un efecto inhibitorio, mientras que la TBS intermitente (iTBS) con 2 segundos

de estimulación continua y 8 segundos de descanso para un total de 20 ciclos (600 pulsos), lo que permite aumentar la excitabilidad cortical. En comparación con la EMTr estándar, la TBS proporciona tiempos de estimulación más cortos, intensidades de pulso de estimulación más bajas y puede inducir cambios duraderos en la excitabilidad del cerebro<sup>5</sup>.

Además de las neuronas existen otra clase de células que se encuentran en el sistema nervioso dichas células reciben el nombre de células gliales o células no nerviosas. Según Fine<sup>7</sup>, existen tres tipos de células gliales en el sistema nervioso central (SNC) las cuales son: los astrocitos, oligodendrocitos y microglía. En el sistema nervioso periférico (SNP), las células de Schwann realizan una función similar a la de los oligodendrocitos. Ahora bien, existe una noción generalizada de que las células gliales representan un 90% de las células que se encuentran en el cerebro. Según la revisión realizada por Herculano-Houzel<sup>8</sup>, se determinó que dicha noción es errónea ya que la proporción célula glial/neurona, no aumentaba con el tamaño del cerebro y que las células gliales no representaban ese porcentaje, sino que la proporción era similar teniendo casi siempre el mismo número de neuronas y células no nerviosas.

Los astrocitos suelen ser denominados las células gliales de apoyo en el tejido neural por sus diferentes funciones, se dice que son el tipo de célula más abundante ya que representan aproximadamente del 20 % al 40 % del número total de células cerebrales en mamíferos<sup>8</sup>. Los astrocitos juegan un papel fundamental en las funciones de las neuronas, regulando y manteniendo la concentración extracelular de iones Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup>, además de su participación en la formación y eliminación de sinapsis<sup>9</sup>. Estas características fueron descritas por Araque y colaboradores<sup>10</sup>, que introdujeron el concepto de “sinapsis tripartita” el cual consta de una sinapsis compuesta por dos neuronas y un astrocito como unidad funcional. En esta sinapsis los neurotransmisores liberados por la neurona presináptica se unen a distintos receptores en los astrocitos y activan vías de señalización que modulan la actividad sináptica. Los astrocitos también poseen la capacidad de liberar ATP y de producir lactato a partir del piruvato<sup>7,11</sup>. Durante los períodos de alta liberación de neurotransmisores, el lactato liberado por los astrocitos se utiliza como la principal fuente de energía de las neuronas circundantes. Por lo tanto, es esencial que el ATP y su producto catabólico adenosina y lactato se libere durante la formación de la memoria y otras funciones neuronales que requieren una liberación constante de neurotransmisores para la estabilización y eliminación de las conexiones sinápticas<sup>11</sup>.

Las funciones fueron observadas en ausencia de anomalías; sin embargo, se tiene evidencia que existe un cambio en la actividad de la glía en distintas patologías y lesiones, fenómeno denominado astrogliosis reactiva<sup>12</sup>. La astrogliosis reactiva es un espectro de cambios progresivos a nivel molecular, celular y funcional en los astrocitos que se producen en respuesta a todas las formas y gravedades de lesiones y enfermedades del SNC. El marcador GFAP (proteína ácida fibrilar de glía) es el más utilizado para observar la reactividad astrogliosa. Dentro de esta reactividad se ha propuesto la existencia de dos tipos celulares con fenotipos y funciones diferenciadas: los astrocitos tipo A1 y los A2. En forma general se ha relacionado a los astrocitos A1 con la astrogliosis que presenta características proinflamatorias y neurotóxicas; mientras que los astrocitos A2 se relacionan con las funciones neuroprotectora o antiinflamatorias<sup>7</sup>.

Los oligodendrocitos son otro tipo de células no nerviosas del cerebro. Sus equivalentes, las células de Schwann, se encuentran en el SNP<sup>7</sup>. Ambas células funcionan para envolver sus membranas celulares alrededor de los axones para formar una vaina de mielina. La mielina es una estructura de membrana multilaminar altamente organizada que permite la rápida propagación del impulso eléctrico saltatorio a larga distancia, además del crecimiento axonal ayuda a mantener la integridad del axón a largo plazo. Por lo tanto, la pérdida o el daño de la mielina podría llevar a diferentes patologías, trayendo consigo un deterioro de las funciones sensoriales, motoras y cognitivas, como por ejemplo en la esclerosis múltiple<sup>13,14</sup>.

La mielinización es un proceso del desarrollo que comienza antes del nacimiento, perdura durante la infancia y se completa principalmente en la edad adulta temprana. Es por ello por lo que durante mucho tiempo se pensó que la mielinización era un proceso principalmente del desarrollo, y la mielina se consideraba una estructura casi estática en los adultos. Sin embargo, los oligodendrocitos recién formados en el cerebro adulto, derivados de células precursoras de oligodendrocitos (OPC), pueden remielinizar axones desmielinizados<sup>15</sup>. Esto se ha visto ya que, la remielinización en adultos es crucial para el aprendizaje de habilidades motoras, además se sabe que, la mielina es una estructura dinámica que cambia y remodela en la edad adulta, funciones moduladas por la actividad neuronal.

La microglía comprende ~10 a 15% de todas las células gliales y a menudo se las conoce como macrófagos residentes en tejidos del SNC, además la microglía en reposo en el cerebro adulto tiene un cuerpo celular pequeño y está muy ramificada. Dichas células son las principales células fagocíticas del cerebro ya que se encargan de eliminar

los desechos generados por la apoptosis, el reemplazo sináptico, la degradación de la matriz extracelular, etc.<sup>7,16,17</sup>.

Al igual que los astrocitos se ha propuesto la existencia de dos tipos diferenciados fenotípicamente de microglía reactiva: la M1 y la M2. Así, la microglía M1 corresponde a las respuestas neurotóxicas y proinflamatorias; mientras que la M2 se caracteriza por una respuesta antiinflamatoria<sup>16</sup>. La microglía es entonces, una célula defensora del SNC, que se activa en presencia de anomalías, provocando neuroinflamación, cabe aclarar que una “respuesta proinflamatoria” es una respuesta inmune cuya sobreactivación puede causar neurotoxicidad. Muchas veces se tiene la idea que la respuesta proinflamatoria es dañina para el sistema nervioso; sin embargo, es un hecho que es una respuesta necesaria, ya que un proceso inflamatorio agudo impulsado por la microglía no es más que un mecanismo de defensa y reparación ante anomalías que interrumpen la homeostasis cerebral<sup>18,19</sup>.

La activación de respuesta inflamatoria funciona por distintos mecanismos de señalización propagados por el medio, a su vez, existen otros mecanismos que desactivan la respuesta de la microglía una vez se ha completado la tarea; se ha visto que estas respuestas inflamatorias agudas en ocasiones suelen dar paso a procesos neurotóxicos que se mantienen en una constante retroalimentación y mantienen la respuesta inflamatoria ocasionando daño al tejido en lugar de repararlo. Este tipo de respuesta inflamatoria es necesaria para poder responder a patógenos y anomalías que aquejan al SNC, sin embargo, una activación crónica de la microglía, a largo plazo exacerba las condiciones para que aparezcan enfermedades neurodegenerativas tales como la Enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica<sup>16</sup>.

Hoy en día mucha de la investigación se ha centrado en descubrir los mecanismos de acción que ejerce la EMT en la célula nerviosa; sin embargo, sólo en años recientes se ha empezado a investigar cómo es que la EMT está afectando a otras células no nerviosas ya que es probable que los efectos benéficos experimentados por los pacientes e investigaciones básicas incluyen la activación indirecta de otros tipos de células. Además de eso se especula que cada tipo de célula glial tiene la capacidad de responder a la actividad eléctrica directa o indirectamente, lo que las convierte en posibles efectores celulares de EMT<sup>20</sup>. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es identificar y comparar los resultados publicados sobre el efecto que la estimulación magnética produce en astrocitos, microglía y oligodendrocitos, específicamente en configuraciones EMT*r* y *theta burst*; así como, examinar si los efectos inducidos en cada una de las células gliales pueden contribuir con el mejoramiento en enfermedades del SN.

## Materiales y Métodos

Para la elaboración de la presente revisión se realizó una búsqueda en distintas bases de datos: Cochrane, EBSCO, Pubmed y Web of Science. En estas se realizó la búsqueda usando combinaciones de las siguientes palabras claves “transcranial magnetic stimulation, glial cells/ astrocytes/ oligodendrocytes/ microglía”, con los operadores booleanos AND/OR. Se consideró la metodología PRISMA para realizar el informe de la revisión. Después de obtener la búsqueda con esas palabras clave, se descartaron todos los trabajos de artículos no originales y que no cumplieron los criterios de inclusión. Se tomaron en cuenta publicaciones originales realizadas desde el año 1995 hasta julio de 2022, se optó por excluir otro tipo de escritos tales como las revisiones, reportes, etc. Se incluyeron solo trabajos realizados en modelos animales y en líneas celulares, así como publicados en idioma inglés. Se descartaron los trabajos que no fueron realizados con estimulación magnética, a partir de esto se consideraron los trabajos realizados con una configuración de EMTr y TBS; otro tipo de configuraciones como corriente continua, de bajo campo etc., fueron excluidos. Se excluyeron también trabajos donde la EMT fue usada como una herramienta diagnóstica y no de forma terapéutica.

El proceso de evaluación de la literatura seleccionada fue realizado por los dos autores. Inicialmente se leyeron los resúmenes de los artículos que se obtuvieron en la búsqueda, para poder detectar los trabajos con células gliales tales como: astrocitos, oligodendrocitos o sus precursores y microglía. Cuando se reportaba otro tipo de célula glial esos artículos fueron descartados. Posterior a ello se analizaron las publicaciones en su totalidad, seleccionando sólo aquellas que cumplieron con los criterios de inclusión.

## Resultados

Tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión se obtuvo un total de 27 publicaciones. En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo de la revisión que se realizó de acuerdo con la guía de PRISMA<sup>21</sup>. Los resultados de estos artículos se agruparon en dos tablas. En la tabla 1<sup>22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43</sup> se muestran los estudios realizados *in vivo*, tanto animales intactos, así como con distintos modelos de enfermedades. Los animales de estudio reportados fueron ratas y ratones de diferentes cepas, edades y sexos. Sólo 4 de los 22 estudios se realizaron en animales sin algún modelo de enfermedad y en la mayoría de ellos se concluye que la estimulación magnética es segura y no produce ningún daño en individuos sanos. En el reporte de Cullen y colaboradores<sup>31</sup> se muestra que en ratones adultos intactos la EMTr de baja intensidad promueve la mielinización sin alterar la oligodendrogénesis. Los modelos de patologías

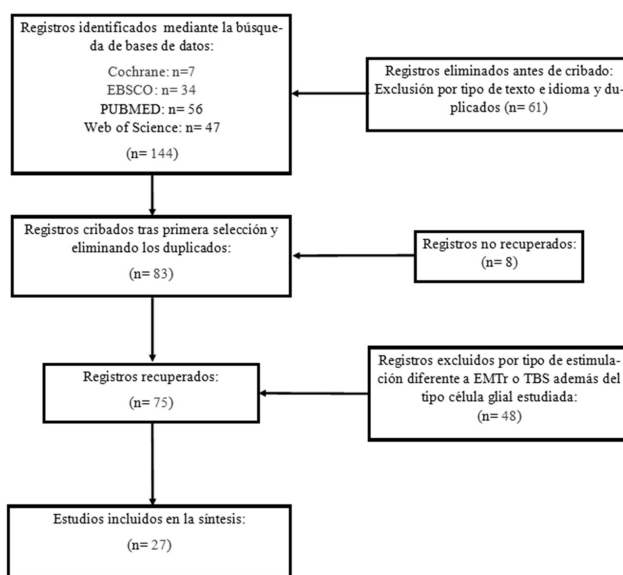
utilizados son muy diversos, la mayoría son enfermedades que afectan al SNC (neurodegenerativas, cerebrovasculares, infecciosas, etc.). Tres trabajos se realizaron en animales con lesiones de la médula espinal y sólo dos en un modelo de depresión.

Respecto a los tipos de células estudiadas, la mitad de los trabajos estudian tanto astrocitos como microglía. Al analizar en porcentaje independientemente de si estudian más de un tipo de célula glial, se puede observar que el 81% de estos trabajos se centran en astrocitos, usando la expresión de GFAP para su estudio. Un 44% de los reportes indagan lo que sucede en la microglía y solo 3 reportes se enfocan en oligodendrocitos.

Al enfocarnos en los parámetros de estimulación, así como los tipos de bobinas usadas vemos también una gran variabilidad; la mitad de los trabajos utiliza bobinas redondas de diversos diámetros, el 31% usa bobinas en forma de ocho y el resto otros tipos (solenoides, en configuración Helmholtz, etc.). Cabe resaltar que en 2 trabajos no se reporta el tipo de bobina que usaron; esto podría ser de gran relevancia ya que la forma de la bobina, así como el tamaño de ésta pueden afectar los resultados obtenidos.

Por la parte de trabajos *in vitro* (Tabla 2<sup>28,36,37,44,45,46,47</sup>), se observa que 6 de los 7 estudios analizados se realizaron en astrocitos y sólo uno en oligodendrocitos. Similar a los trabajos *in vivo*, se observa que existe una gran variabilidad en los parámetros de estimulación utilizados en los estudios *in vitro*.

**Figura 1.** Diagrama de flujo de la selección de artículos para la revisión



Fuente: elaboración propia.

**Tabla 1.** Estimulación Magnética y células gliales en modelos animales

Autores, año de publicación	Glía estudiada	Animal	Parámetros de estimulación	Bobina	Estudios realizados (marcadores de glía)	Principales resultados	Conclusiones
Fujiki y Steward, 1997 <sup>22</sup>	Astroglía	Ratones macho C57BL/6J jóvenes	EMTr de 25 Hz, 1.63 T, trenes de 250 pulsos.	Redonda (5 cm)	Hibridación <i>in situ</i> 12, 24, 36, 48 h, 4 y 8 días después de la estimulación (GFAP).	↑ el ARNm de GFAP en el giro dentado del hipocampo y corteza cerebral.	La modulación de la expresión génica de la astroglía es similar a la inducida por lesiones en el SNC.
Liebetanz <i>et al</i> , 2003 <sup>23</sup>	Astrocitos y microglía	Ratas Wistar machos adultos	EMTr de 1 Hz, 7 T, durante 5 días.	Redonda	Inmunohistoquímica y espectroscopia de resonancia magnética (OX-6, OX-42, ED, GFAP), 48 h después del último estímulo.	Ningún cambio en la microglía ni en los astrocitos inducidos por la EMTr (corteza motora e hipocampo).	Evidencias de que la EMTr crónica no produce efectos deletéreos.
Kim <i>et al</i> , 2013 <sup>24</sup>	Astrocitos y microglía	Ratas hembra adultas Sprague-Dawley con lesión en médula espinal	EMTr de 25 Hz, 0.2 T, 20 min/día, durante 8 semanas.	Redonda (7 cm) colocada sobre bregma	Inmunohistoquímica (GFAP e Iba 1).	↓ la expresión de Iba1 y GFAP en las astas dorsales y ventrales de la médula espinal (niveles L4 y L5).	La disminución de la glía activada se relaciona con efectos sobre el dolor y por lo tanto, la EMTr puede ser un tratamiento en padecimientos dolorosos.
Medina, 2016 <sup>25</sup>	Astrocitos	Ratas macho Dark Agouti, modelo de encefalitis autoinmune	EM sinusoidal de 60 Hz, 0.7 mT, durante 2 h/día, por 5 días a la semana, tres semanas.	Bobinas redondas (configuración Helmholtz)	Inmunohistoquímica (GFAP), tinción de Nissl y ELISA	El estímulo mejoró el deterioro motor, ↓ la proliferación de astrocitos, el contenido de ON, el lipopolisacárido bacteriano, la proteína fijadora de lipopolisacárido y el número de núcleos picnóticos.	Sugieren que la EMT podría ser un tratamiento prometedor para enfermedades neuro-inflamatorias como la esclerosis múltiple.
Sasso <i>et al</i> , 2016 <sup>26</sup>	Astrocitos y microglía	Ratas macho Wistar con hemi-cerebelotomía (modelo de daño focal cerebral)	EMTr con 10 trenes de 50 Hz, repetida durante 7 días de 1 T.	En forma de 8 (70 mm)	Inmunohistoquímica (Iba-1, GFAP, NeuN, citocromo C), WB y PCR.	↓ el daño mitocondrial y apoptosis, así como la reactividad microglial y astrocítica en el núcleo pontino del lado lesionado.	Los efectos inducidos por la EMTr son multifactoriales y no solo los clásicamente considerados de tipo sináptico.
Cacace <i>et al</i> , 2017 <sup>27</sup>	Astrocitos y microglía	Ratas Wistar macho hemilesionadas con 6-OHDA (modelo de la Enfermedad de Parkinson)	iTBS (10 trenes de 50 Hz, 300 estímulos), en ráfagas de 3 pulsos repetidas a 5 Hz en intervalos de 10 s. La fuerza del estímulo al 30%	En forma de 8 (70 mm)	Niveles de DA estriatal medidos por medio de microdiálisis <i>in vivo</i> . Inmunohistoquímica (GFAP e Iba-1) 20 y 80 min después de la estimulación.	↑ la actividad motora ↑ los niveles de DA estriatal a los 80 min ↓ la actividad microglial y astrocítica.	Las células gliales podrían estar produciendo una respuesta que ayude a la recuperación de la plasticidad anormal, así como los astrocitos actuando como en reservorio de DA.
Peng <i>et al</i> , 2018 <sup>28</sup>	Astrocitos	Ratas macho adultas Sprague-Dawley con modelo de estrés crónico impredecible	EMTr con diferentes parámetros (1/5/10 Hz, 0.84/1.26 T).	Redonda	Inmunohistoquímica (GFAP) y WB (Sirt 1 y MOA-A).	↓ la expresión de Sirt 1 y MAO-A en astrocitos en la corteza prefrontal.	Estos resultados sugieren la contribución de la expresión de la glía en los efectos antidepresivos inducidos por la EMTr.
Yang <i>et al</i> , 2018 <sup>29</sup>	Astrocitos	Ratas adultas Sprague-Dawley con modelo de dolor neuropático periférico crónico	EMTr de 1 o 20 Hz. Inicio 3 días después de la cirugía, diario durante 10 días (1600 pulsos).	No especificado	Inmunohistoquímica (BrdU, GFAP), WB (nNOS) en los ganglios de la raíz dorsal (DRG) a la altura de L4-L6.	↓ la expresión de nNOS en SRG ipsilaterales (L4-L6) y ↓ la co-localización de BrdU y GFAP (20 Hz).	La EMTr de alta frecuencia puede aliviar el dolor neuropático a través de regular a la baja la expresión de nNOS e inhibiendo la actividad y proliferación de los astrocitos en el lado lesionado.
Caglayan <i>et al</i> , 2019 <sup>30</sup>	Astrocitos y microglía	Ratones Balb/c macho de 10 a 12 semanas (22 a 25 g). Modelo de isquemia cerebral focal	EMTr de 1 y 20 Hz.	En forma de ocho (38 mm diámetro interior, 94 mm diámetro exterior)	Volumen de infarto, flujo sanguíneo cerebral regional, supervivencia, inmunohistoquímica (BrdU, GFAP, Iba-1) y expresión de genes.	La EMTr de 20 Hz induce recuperación funcional, ↓ el volumen del infarto y la apoptosis, ↑ la supervivencia neuronal, la neurogénesis, la plasticidad y el flujo sanguíneo local. ↓ la activación de microglía y la cicatriz glial.	Se propone el uso de EMTr de alta frecuencia en pacientes con isquemias cerebrales para inducir mecanismos endógenos de reparación.

continuará...



Continuación...

Cullen <i>et al</i> , 2019 <sup>31</sup>	Oligodendrocitos	Ratones macho y hembras	EMT (600 pulsos de 10 Hz, 60 s), iTBS (192 s), cTBS (40 s), 120 mT.	Redonda (diámetro exterior 8 mm, de núcleo de hierro)	Detección de EdU, TUNEL, proliferación y maduración de OPC.	↑ el número de oligodendrocitos en M1 y V2, específicamente en las capas corticales I, V y VI.	La iTBS no aumenta la oligodendrogénesis, pero promueve la supervivencia de oligodendrocitos premielinizantes y aumenta la longitud del entrenado de mielina.
Li <i>et al</i> , 2019 <sup>32</sup>	Células progenitoras de oligodendrocitos (OPC)	Ratas hembra Sprague-Dawley	Campos magnéticos pulsantes de baja frecuencia (0,25 A, 250 V, ancho de pulso de 1 ms, 50 Hz, 1 mT), durante 4 horas.	Solenoides	Puntuación Basso-Beattie-Bresnahan (BBB), potenciales evocados motores (tcMMEP), tinción con HE, LFB y TB, inmunofluorescencia (CC1), WB (BDNF, NGF) y ELISA (TNF- $\alpha$ e IL-6).	Mejora en BBB, menos daño en las ratas tratadas. Diferenciación de OPC a oligodendrocitos ↑ la remielinización, la expresión de BDNF y de NGF y ↓ la expresión de TNF- $\alpha$ e IL-6.	Los campos promueven la recuperación neurológica, la diferenciación de OPC a oligodendrocitos, varios efectos neurotróficos y la remielinización, así como inhibir la inflamación.
Stevanovic <i>et al</i> , 2019 <sup>33</sup>	Astroцитos y microglía	Ratas hembra Dark Agouti de 10-14 semanas con modelo experimental de encefalitis autoinmune (EAE)	iTBS (20 trenes, 50 Hz) y cTBS (tren de 40 estímulos repetido a 5 Hz). Cada estímulo contiene 600 pulsos.	En forma de 8 (25 mm)	Inmunofluorescencia (BDNF, GFAP, Ki67).	La iTBS induce: ↑ la expresión de BDNF y ↓ las expresiones de GFAP y Ki67.	Efectos benéficos de la TBS puede ser una terapia prometedora en esclerosis múltiple.
Xie <i>et al</i> , 2019 <sup>34</sup>	Astroцитos	Ratas Sprague-Dawley adultas con modelo de estrés crónico impredecible	EMTr de alta (5Hz) o baja frecuencia (1 Hz), 0.84 o 1.26 T, 7 días consecutivos.	Redonda	Inmunohistoquímica (GFAP) y WB de moléculas del sistema endocannabinoide en hipocampo.	↑ la expresión de proteínas sinápticas del hipocampo, expresión de DAGLa, CB1R en astroцитos y neuronas.	La EMTr de 5 Hz ejerce un efecto antidepressivo al regular a la alta la expresión de DAGL y CB1R.
Zorzo <i>et al</i> , 2019 <sup>35</sup>	Astroцитos y microglía	Ratas Wistar macho jóvenes	EMTr de 100 Hz, 10 min, 330 mT, durante 3 días.	Redonda	Histoquímica (Cox) e inmunohistoquímica (Iba-1, GFAP).	Ninguna alteración en la reactividad de la astrogliá ni en las respuestas inflamatorias (proliferación de la microglía).	Los resultados apoyan que la EMTr es efectiva y segura para usarse en terapias cerebrales.
Hong <i>et al</i> , 2020 <sup>36</sup>	Astroцитos	Ratas macho adultas Sprague-Dawley con oclusión de la arteria cerebral media y posterior reperusión intravenosa orbital	EMTr de 10 Hz y 1.9 T (10min/día). Inicio de tratamiento 24 horas después la reperusión, durante 7 días.	Redonda colocada sobre la corteza motora primaria derecha (M1)	Inmunohistoquímica (GFAP, S100A10, iNOS).	La EMTr modula la polarización de los astroцитos, activados por la lesión y ↑ IL-10.	La EMTr de 10 Hz puede inhibir la transformación neurotóxica de los astroцитos después de una isquemia cerebral focal con efectos antiinflamatorio y prosinápticos.
Muri <i>et al</i> , 2020 <sup>37</sup>	Astroцитos	Ratas hembra Sprague-Dawley con meningitis infantil por neumococo	cTBS (3 pulsos de 30 Hz), iTBS (10 trenes de 50 Hz de 3 pulsos cada uno de 5 Hz) durante dos días.	Redonda	Expresión diferencial de genes.	La cTBS induce polarización de microglía M1 y activación de astroцитos en corteza e hipocampo. Regula a la baja genes relacionados con neurogénesis y neuroplasticidad	La cTBS después de la infección fue perjudicial, ya que aumentó la neuroinflamación y redujo la neuroregeneración.
Yang <i>et al</i> , 2020 <sup>38</sup>	Microglía	Ratones macho C57BL/6 con un modelo de neuropatología inducida por cuprizona	EMTr o sham diario durante 2-5 semanas (30-40 Hz).	Das bobinas redondas de 360 mm de diámetro	Inmunohistoquímica, inmunofluorescencia (MBP, Iba-1) y ELISA para citocinas. Regiones estudiadas: caudado-putamen, corteza frontal e hipocampo (regiones sensibles al fármaco).	La EMTr redujo la activación de la microglía en los sitios de la lesión y rectificó los niveles de citocinas (IL-1b, IL-6 e IL-10).	El efecto más significativo inducido por la EMTr en este modelo se observó en la corteza cerebral, con menos activación de microglía y mayor nivel de IL-10.

continuará...



Continuación...

Zong <i>et al</i> , 2020 <sup>39</sup>	Astrocitos y microglía	Modelo de infarto foto trombótico en ratas Sprague-Dawley machos	iTBS de 50 Hz, 200G, aplicado en el hemisferio lesionado. 5 min/día desde el día 3 después de la lesión hasta el día 5.	Bobinas redondas en configuración Helmholtz	Inmunofluorescencia (GFAP, TGF-β, Iba-1, MDA).	↓ el volumen del infarto, la micro-astrogliosis reactiva y las citocinas proinflamatorias. Se indujo un cambio en la activación del fenotipo microglial M1/M2 y de A1 a A2 en astrocitos. ↑ las citocinas antiinflamatorias y el MnSOD mitocondrial en las regiones peri-infarto.	La EMTr ejerce neuroprotección cuando se aplica al menos 3 horas después del evento trombótico. El tratamiento mejoró el microambiente neuronal alterando los niveles inflamatorios y de estrés oxidativo y preservando la integridad de la mitocondria.
Dagic <i>et al</i> , 2021 <sup>40</sup>	Astrocitos y microglía	Ratas Dark Agouti hembras de 2 meses con el modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental	cTBS tren simple de 5 Hz (600 pulsos). Por 10 días consecutivos.	Bobina forma de 8 (25 mm)	Inmunohistoquímica de la región lumbosacra (Iba-1, GFAP, IL-1β, IL-10, NF-κB). Expresión A1R, A2AR.	↓ la expresión y la actividad de IL-1β y de NF-κB-ir. ↑ la expresión de IL-10, cambio de glía hacia neuronas.	El aumento en la expresión glial de A1R después del tratamiento apoya la acción antiinflamatoria de la adenosina y potencialmente al efecto neuroprotector observado.
Feng <i>et al</i> , 2021 <sup>41</sup>	Astrocitos	Ratas hembra Sprague-Dawley con modelo de lesión de médula espinal	EMTr de 10 Hz diario, 5 días/semana, durante 4 semanas. Tratamiento combinado con trasplante de células madre mesenquimales de médula ósea.	No especificado	Inmunofluorescencia (GFAP, GAP-43) y WB (NGF, BDNF, NeuN).	Los tratamientos individuales inducen: ↓ el número de neuronas apoptóticas, la expresión de GFAP y ↑ las neurotrofinas. La combinación de tratamientos incrementa estos cambios.	Se propone la aplicación clínica de terapia combinada en este padecimiento.
Li <i>et al</i> , 2021 <sup>42</sup>	Microglía	Ratones transgénicos 5x FAD de ambos sexos	EMTr de 20 Hz, 20 trenes de 20 pulsos en un intervalo de 1s durante 14 días.	Bobina en forma de 8 (20 x 24.5mm)	Inmunofluorescencia (Aβ, Iba-1, NF-κB) y WB (NF-κB p65, PI3K, Akt, p-Akt, TNF-α e IL-6).	↓ Aβ, Iba-1, p-Akt, Akt TNF-α, NF-κB p65, IL-6 en corteza e hipocampo,	La EMTr reduce los niveles de Aβ, los niveles de citoquinas proinflamatorias y la activación de la microglía, y mejora la plasticidad sináptica en la etapa temprana de ratones 5x FAD.
Lin <i>et al</i> , 2021 <sup>43</sup>	Astrocitos y microglía	Ratones transgénicos 5x FAD de ambos sexos	EMTr de 20 Hz, 40 trenes en un intervalo de 5s durante 14 días.	Redonda (6.5 cm)	Inmunofluorescencia (Aβ42, GFAP, Iba-1, NeuN, cFOS).	↓ Aβ42 intracelular y las placas amiloides, Iba-1, GFAP en corteza somatosensorial-1, prefrontal e hipocampo. ↑ cFOS en esas regiones.	La EMTr induce una reducción de Aβ al igual que una menor actividad de astrocitos y microglía. Aumenta la actividad neuronal.

Nota: 6-OHDA=6-Hidroxidopamina, A1R=receptor 1 a adenosina, A2AR=receptor 2 a adenosina-A, Aβ=proteína beta amiloide, Akt=proteína cinasa B, BDNF=factor neurotrófico derivado del cerebro, BrdU=bromodesoxiuridina, CB1R=receptor 1 a cannabinoide, CC1=anticuerpo ACP (oligodendrocitos), cFOS= factor de transcripción, COX-2=ciclooxigenasa-2, DA=dopamina, DAGLa=diacilglicerol lipasa alfa, ED=anticuerpo para glicoproteína lisosomal de monocitos, EDU=5-etinil-2'-desoxiuridina, GAP-43=proteína 43 asociada al crecimiento, GDNF=factor neurotrófico derivado de glía, GFAP=proteína ácida fibrilar glial, HE=hematoxilina y eosina, Iba-1=molécula adaptadora de unión al calcio ionizado 1, IL-1β, IL-6, IL-10=interleucinas 1, 6, 10, IL-1/IL-1F2=Interleucina 1 beta, iNOS=óxido nítrico sintasa, nNOS=óxido nítrico sintasa neuronal, Ki67=antígeno nuclear, LFB=tinción con azul rápido de luxol, MAO-A y B=monoamino oxidasa A y B, MBP=proteína de unión a la maltosa, MnSOD=super óxido dismutasa de magnesio, NeuN=antígeno nuclear neuronal, NF-κB=factor nuclear kappa B, NGF=factor de crecimiento nervioso, OX-42=anticuerpo reactivo a CD11b/c, OX-46=anticuerpo reactivo a CD48, p-Akt=proteína quinasa fosforilada, PI3K=fosfoinositol 3-cinasas, S100A10=proteína de unión al calcio, Sirt-1=sirtuina 1, SRG=ganglio suprarrenal simpático, TB=tinción con azul de toluidina, TGF-β=factor de crecimiento transformante beta, TNF-α= factor de necrosis tumoral, WB=Western blot.

Fuente: elaboración propia.



**Tabla2.** Estimulación Magnética y células gliales *in vitro*

Autores, año de publicación	Glía estudiada	Tipo de cultivo	Parámetros de estimulación y bobina utilizada	Estudios realizados	Principales resultados	Conclusiones
Clarke <i>et al</i> , 2017 <sup>4</sup>	Astroцитos	Cultivos primarios de ratones C56B16/J de ambos sexos (1 y 2 días postnatal)	Pulsos de CM (300 ms) 1 y 10 Hz, cTBS (3 pulsos de 50 Hz repetidos a 5 Hz) o de alta frecuencia (trenes de 20 pulsos repetidos a 9.75 Hz). Estimulaciones de 18 mT, 10 minutos de duración. Bobina redonda de 8 mm diámetro interior y exterior de 17 mm y 9.5 mm de grosor.	Imágenes de calcio, inmunocitoquímicas (GFAP, F/480, b-tubulina y BrdU).	La estimulación de 1 Hz induce: ↑ los niveles de calcio intracelular tanto en el citoplasma como en el núcleo de los astroцитos. Sin cambios en migración ni en proliferación.	Debido a que los astroцитos tienen un importante papel en las funciones del SNC, se sugiere que la EMTr puede modular la excitabilidad cerebral modulando la función de los astroцитos.
Peng <i>et al</i> , 2018 <sup>28</sup>	Astroцитos	Cultivos primarios de astroцитos neonatos (48 h) de rata Sprague-Dawley	EMTr con diferentes parámetros (1/5/10 Hz y 0.84/1.26 T). Bobina redonda.	Inmunohistoquímica (GFAP) y WB (Sirt 1 y MOA-A).	↓ la expresión de Sirt 1 y MAO-A en astroцитos de la corteza prefrontal.	Sugieren la contribución de la expresión de la glía en los efectos antidepressivos inducidos por la EMTr.
Hong <i>et al</i> , 2020 <sup>36</sup>	Astroцитos	Cultivos primarios aislados de neonatos (24 h) de rata Sprague-Dawley	EMTr de 1, 5 y 10 Hz (600 pulsos en 10 min/día durante 2 días). Bobina circular (20 mm diámetro interno, 1.9T).	ELISA del medio condicionado (TGF-β1, IL-10). Inmunofluorescencias (GFAP, S100A10, iNOS), WB (C3, iNOS). WB (C3, iNOS).	La EMTr no induce apoptosis ni cambios en la proliferación. Los astroцитos neurotóxicos fueron inhibidos.	La EMTr de 10 Hz induce las funciones antiinflamatorias y pro-sinápticas de los astroцитos. Se demuestra la eficacia del tratamiento en enfermedades como la isquemia cerebrovascular.
Muri <i>et al</i> , 2020 <sup>37</sup>	Astroцитos	Cultivo de astroцитos de ratas postnatales (3 días)	cTBS (tres pulsos de 30 Hz), iTBS (diez trenes de 50 Hz de 3 pulsos repetidos 20 veces a 5 Hz) durante 2 días, 4 estimulaciones al día (total 4800 pulsos).	Inmunohistoquímicas (IL-1β, IL-10, TNF-α y IL-6).	↑ la liberación de IL-1β, IL-10 y TNF-α y regulación al alza de genes proinflamatorios de microglía M1 y no los del fenotipo M2.	La cTBS induce la liberación de citocinas proinflamatorias <i>in vitro</i> .
Clarke <i>et al</i> , 2021 <sup>45</sup>	Astroцитos	Cultivos primarios de corteza de ratones C57Bl6J macho y hembras de 1 día de nacidos	EMTr de baja intensidad (18 mT) de 1 Hz 600 pulsos x 10 minutos, de 10 Hz 600 pulsos x 1 minuto y de 10 Hz 6000 pulsos x 10 minutos. Bobina redonda.	Cambios en el ARN (matriz de PCR: 125 genes seleccionados).	↓ los genes relacionados con la señalización de calcio, moléculas inflamatorias y de plasticidad neuronal (NCAM).	Los genes y proteínas afectados se relacionan principalmente con la señalización del calcio e inflamación, lo que sugiere que la EMTr puede tener efectos terapéuticos e inducir neuroplasticidad.
Dolgoва <i>et al</i> , 2021 <sup>46</sup>	Células progenitoras biopotenciales: oligodendrocitos (OPC) o astroцитos tipo 2	Cultivo celular de la línea celular de glía- (CG4) de rata	Pulsos de estimulación magnética de bajo campo (80 trenes rítmicos que se disparan durante 6 ms en intervalos de 19 ms, a 40 Hz). Cada tren de seis pulsos con un ancho de 130 μs y frecuencia de 1000 Hz, por 20 min/día durante 5 días.	Inmunocitoquímicas (GFAP, Olig2, O4, Ki-67), WB (p-Akt, GFAP, Erk1/2, p-Erk1/2) y ELISA (TGF-β1).	↑ transitoriamente los niveles de TGF-β1 en el medio de cultivo y el % de células O4+ Aceleración de la tasa de diferenciación hacia el linaje de oligodendrocitos. ↑ la fosforilación de las proteínas Akt y Erk1/2	Se propone que la estimulación magnética aumenta la diferenciación de los oligodendrocitos a través de la vía no canónica de Akt y Erk1/2 y se propone como una terapia para enfermedades desmielinizantes.
Roque <i>et al</i> , 2021 <sup>47</sup>	Astroцитos	Co-cultivo astrocito/neurona cortical en un modelo de isquemia.	Pulsos de 24 trenes a 10 Hz con intervalo de 25s (1200 pulsos).	Inmunocitoquímicas (MAP2, GFAP, Erk1/2, cFOS, Tau), Ensayo de azul de tiazol tetrazolio	↑ Erk 1/2 ↓ GFAP ↑ sobrevivencia de neuronas en co-cultivo.	La estimulación de alta frecuencia aumenta la sobrevivencia de neuronas ante un ataque isquémico en presencia de astroцитos.

Nota: Akt=cinasa serina-treonina, ARG1=gen ARG1 humano codifica la proteína arginasa, BrdU=Bromodesoxiuridina, C3=componente 3 del complemento, cFOS=factor de transcripción temprana, Erk1/2= miembros de la familia de proteínas cinasas mitogénicas, F/480=glucoproteína de superficie de la familia del factor de crecimiento endotelial, GFAP=Proteína ácida fibrilar glial, IL-1β, IL-6, IL-10 = interleucinas 1 beta, 6, 10, iNOS=óxido nítrico sintasa inducible, Ki67=antígeno KI-67 para medir proliferación celular, LDH=ensayo de lactato deshidrogenasa, MAO-A=monoamino oxidasa A, MAP2=proteína 2 asociada a microtúbulos, NCAM=molécula neuronal de adhesión celular, NOLig2=factor de transcripción de oligodendrocitos 2, O4=marcador de oligodendrocitos tipo I y II, S100A10=proteína de unión al calcio, Sirt-1=sirtuina 1, SOCS1=supresor de la señalización de citocinas 1, TGF-β1=Factor de crecimiento transformante beta 1, TNF-α=factor de necrosis tumoral alfa.

Fuente: elaboración propia.





## Discusión

En diferentes estudios se ha observado el efecto terapéutico de la estimulación magnética, particularmente se han reportado efectos terapéuticos en configuraciones de EMTr y TBS; sin embargo, los mecanismos de acción que hay detrás de la técnica no se conocen bien. Así mismo, la investigación se centró en el estudio de células neuronales y poco a poco se ha ido incrementando en describir los efectos de dichas técnicas en células no neuronales como las células gliales. Por lo tanto, en esta revisión integrativa identificamos y comparamos los principales hallazgos al respecto en modelos animales y estudios *in vitro*.

### Estimulación magnética y astrocitos

Se ha observado que una de las células fundamentales que brindan soporte y modulan las funciones del SNC es el astrocito, es por eso, por lo que se ha empezado a investigar sobre la importancia de estas células y sus posibles efectos moduladores en respuesta a la estimulación magnética. Se considera que esta estimulación es segura y que no induce alteraciones en los astrocitos de animales intactos. Así, Zorzo y colaboradores<sup>35</sup> examinaron la seguridad de la EMTr de alta frecuencia en ratas Wistar encontrando que no existía un cambio en la reactividad de astrocitos, resultado que concuerda con lo reportado por el grupo de Liebetanz<sup>23</sup>. Sin embargo, Fujiki y Steward<sup>22</sup>, observaron que la estimulación magnética tenía un efecto en el ARNm de la GFAP en el giro dentado del hipocampo y corteza cerebral, concluyendo que esta expresión génica era similar a la inducida por lesiones del SNC. Los autores proponen que la gliosis reactiva inducida por una EMTr de alta frecuencia se debe al incremento en factores tróficos que también fueron observados en su estudio.

En lo que respecta a las evidencias de los trabajos realizados con modelos animales de distintas patologías (lesión medular, encefalitis autoinmune, daño focal cerebral, dolor neuropático e isquemia) muestra que la EMTr de alta frecuencia disminuye la expresión de GFAP en algunas áreas cerebrales. Esto sugiere que este tipo de estimulación atenúa la reactividad astrocítica favoreciendo la recuperación del SN<sup>24,25,26,29,33,35,36,31,43</sup>. De igual forma la estimulación de tipo iTBS mostró resultados relevantes ya que logra suprimir la expresión de GFAP en modelos de hemiparkinson e infarto cerebral<sup>27,39</sup>.

Los cambios en la expresión de GFAP inducidos por estimulación magnética van acompañados de otras modificaciones en las funciones de los astrocitos. En particular, Cacace y colaboradores<sup>27</sup> observaron, que al aplicar iTBS de 10 Hz en un modelo animal de hemiparkinson que este tipo de células presenta la capacidad de actuar como un

reservorio de DA, hallazgo similar fue reportado con EMTr de 0.5 Hz<sup>48</sup>. Por otra parte, en un modelo de depresión en rata, Peng y colaboradores<sup>28</sup> reportaron que la EMTr induce una disminución de MAO-A, lo cual estaría dejando una mayor disponibilidad de dopamina en las sinapsis de corteza prefrontal.

La reactividad astrocítica parece ser uno de los efectos más relevantes que se induce por la EM; sin embargo, también tiene efectos en la liberación de factores tróficos<sup>20</sup>. El factor trófico derivado del cerebro (BDNF), es liberado principalmente por las neuronas, pero se ha observado que otros tipos celulares como los astrocitos también son capaces de sintetizarlo y liberarlo. La función del BDNF astrogial parece ser neuroprotector en condiciones fisiológicas y patológicas del cerebro<sup>49,50</sup>. En paralelo, se ha observado que en presencia de algún daño del SNC hay un aumento de BDNF.

La iTBS de 50 Hz aumentó la expresión de BDNF en la médula espinal de ratas con modelo de encefalomielitis autoinmune<sup>33</sup>, así como también con la EMTr de 10 Hz en animales con lesión medular<sup>41</sup>. En ambos estudios además del aumento del factor neurotrófico se observó disminución en reactividad glial. Actualmente se estudia el posible efecto de la liberación de BDNF por parte de los astrocitos en la enfermedad de Alzheimer, lo cual parece ayudar a mejorar los déficits cognitivos<sup>51</sup>. Por otra parte, se ha observado la participación de esta liberación en enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple<sup>52</sup>, por lo que comienza a ser de gran interés el efecto que tiene la EM, ya que pudiera ser clave para atenuar el daño provocado por una enfermedad neurodegenerativa.

### Estimulación magnética y microglía

El estudio de distintas patologías del SN ha demostrado la gran importancia que tiene la microglía en la respuesta inmune. Uno de los enfoques que más se busca en los tratamientos con campos magnéticos es la seguridad. Como se comentó en la sección anterior, la gliosis reactiva de astrocitos es la más estudiada; sin embargo, varios de los estudios consideran también la gliosis de microglía. En respuesta de una agresión al SNC, la microglía libera factores inflamatorios que incluyen interleucinas (IL-1 $\beta$  e IL-6), factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), ciclooxigenasa-2 (COX2), óxido nítrico sintasa 2 (NOS2) y especies reactivas de oxígeno (ROS)<sup>17,18,19</sup>, factores que a su vez llevan a una reactividad de los astrocitos, induciendo el fenotipo A1. Los astrocitos A1 se inducen rápidamente después de una lesión aguda del SNC, este fenotipo de astrocitos abunda en enfermedades neurodegenerativas, donde su presencia puede contribuir a la neurodegeneración y ayudar a impulsar la progresión de la enfermedad<sup>53,54</sup>.

La EMTr y la iTBS de alta frecuencia ayudan a mitigar la reactividad microglial y con esto provocan una disminución de factores proinflamatorios (IL-1 $\alpha$ , TNF $\alpha$ , IL-1b, IL-6), lo cual induce una menor expresión de astrocitos A1 y por lo tanto un aumento del fenotipo A2, lo cual ayudaría a la recuperación del SNC<sup>24,26,27,29,32,39,41</sup>. Se ha comprobado que la eliminación de factores proinflamatorios reduce la gliosis reactiva, aumentando la supervivencia de neuronas motoras en un modelo esclerosis lateral amiotrófica<sup>55</sup>. Como los astrocitos neuro inflamatorios parecen prevalecer en otras enfermedades neurodegenerativas se propone combatir a la gliosis reactiva como un objetivo terapéutico. El uso de la EMT podría ayudar induciendo un aumento en citocinas antiinflamatorias como la IL-10, lo cual ha sido propuesto como un mecanismo por medio del cual la microglía, así como el astrocito y la neurona interactúan promoviendo la recuperación<sup>29,39</sup>.

### Estimulación magnética y oligodendrocitos

El efecto de la EMT solo ha sido investigado en las OPC y no directamente en los oligodendrocitos maduros. Durante el proceso de maduración de estas células se considera la expresión de receptores AMPA como uno de los primeros pasos en el proceso. Se ha visto que una estimulación eléctrica induce la proliferación de las OPC<sup>56</sup>, por lo tanto, algunos autores proponen que, debido a la inducción de corrientes eléctricas por parte de la EMT, se genera una proliferación, maduración y supervivencia de este tipo de glia<sup>31,32,46</sup>. Esta diferenciación podría potenciarse por la liberación de BDNF, ya que se sabe que dicho factor es crucial en oligodendrocitos inmaduros para regular la envoltura axonal<sup>57,58</sup>.

En el estudio de Dolgova y colaboradores<sup>46</sup>, muestran en cultivo celular de OPC la existencia de maduración de estas células sin la presencia de células neuronales. Esto indica que es posible que se dé la diferenciación con la interacción con otras células y no solamente con las células neuronales, proponiendo a los astrocitos que aumentan su expresión de TGF- $\beta$ 1. Además de las OPC y los astrocitos, la microglía también sintetiza y secreta TGF- $\beta$ 1 en respuesta a lesiones y enfermedades en el SNC<sup>46</sup>. Los cambios en la vía de señalización de TGF- $\beta$  en la microglía y las neuronas y sus funciones en la mielinización y la remielinización deben considerarse al estudiar los mecanismos de estimulación magnética *in vivo*.

### Interacción de las células gliales en la recuperación por efecto de la estimulación magnética

De la mayoría de los estudios que se revisaron en este trabajo, podemos concluir que un beneficio que produce la EMT es la disminución de la reactividad glial en distintos modelos de patologías del SNC. Este efecto se propone se debe a la

disminución del fenotipo M1 de la microglía<sup>39</sup>, así como a la disminución de factores proinflamatorios tales como IL-1, TNF- $\alpha$  y IL-6<sup>29,32,40</sup> lo cual conlleva a una menor aparición de astrocitos reactivos de tipo A1. Por lo tanto, disminuir la muerte neuronal inducida por los astrocitos A1<sup>36</sup>. Por otra parte, una mayor presencia de astrocitos A2 parecen regular al alza genes neurotróficos o antiinflamatorios, los cuales promueven la supervivencia, crecimiento de las neuronas, diferenciación de OPC, atenuar la activación microglía, respaldar las funciones reparadoras, lo que sugiere que pueden ser protectores<sup>43,58,59</sup>. Ahora bien, en la disminución de expresión de genes se puede provocar por los cambios de niveles de Ca<sup>+2</sup> inducidos por la EMTr, en particular en protocolos de baja intensidad<sup>44,45</sup>.

Recientemente, se ha explorado cuál podría ser el mecanismo de acción que produce una disminución de citocinas proinflamatorias después de una EMT. Con relación a la activación de la microglía por alguna enfermedad o insulto, produce la liberación de citocinas proinflamatorias tales como TNF $\alpha$ , lo que activa la vía PI3k/Akt/Nf-kb y conlleva a la producción de agentes proinflamatorios manteniendo así la reactividad microglial y por lo tanto una retroalimentación positiva<sup>42</sup>. En algunos estudios realizados proponen que la EMT puede revertir este mecanismo a través de la inducción aumentada de moléculas intracelulares como ERK 1/2, lo cual produciría mediadores antiinflamatorios y por lo tanto revertiendo el daño y aumentando la supervivencia celular<sup>42,46,47</sup>.

En resumen, de los resultados publicados y analizados en esta revisión, la EMT provoca cambios en los tres linajes de células gliales del SN. Sin embargo, aún no es posible establecer los mecanismos por los cuales estas células participan en los efectos terapéuticos inducidos por la estimulación magnética en diversas patologías y enfermedades neuropsiquiátricas. No obstante, la mayoría de las investigaciones solo describen cambios cualitativos en los marcadores de cada tipo glial. Pocas publicaciones han iniciado el estudio de las vías moleculares por las cuales la EMT induce los cambios en la glía, y que podrían explicar los resultados terapéuticos observados por esta estimulación.

En general, la mayoría de los estudios encuentran disminución de la reactividad glial proinflamatoria y en ciertos casos cambios que inducen fenotipos de glía productora de citocinas antiinflamatorias. Existen, sin embargo, reportes como el de Muri y colaboradores<sup>37</sup> que encuentran que la cTBS en un modelo de meningitis neumocócica infantil en ratas provoca lo contrario, es decir aumento en la reactividad glial y más factores proinflamatorios.

Por lo importante del tema se considera que es necesario continuar estos estudios para poder establecer en qué

condiciones se presentan los cambios en las células gliales. En particular, definir los parámetros más adecuados de estimulación, ya que como se observa en las tablas 1 y 2, existen una gran variedad de ellos. Así, por ejemplo, surgen preguntas como ¿cuál de las configuraciones EMTr o TBS sería la más adecuada? además de si las respuestas de las células gliales se dan por igual en todas las patologías, etc.

## Conclusiones

El estudio del efecto de la estimulación magnética en células no neuronales del SN permitirá entender mejor el mecanismo de acción de esta terapia utilizada desde hace algunos años en diversas enfermedades. Las estimulaciones de tipo EMTr y TBS inducen cambios en la fisiología neuronal y glial. En astrocitos la EMT reduce su reactividad y aumenta la liberación de gliotransmisores, los cuales ayudan al mantenimiento homeostático neuronal. Esta estimulación induce la proliferación y maduración de precursores de oligodendrocitos y promueve la polarización del fenotipo M2 de microglía.

La recuperación funcional inducida por la terapia con EMT observada en los modelos animales, probablemente se deba a la interacción entre los distintos linajes celulares. A nivel molecular se propone que la terapia electromagnética puede inducir efectos antiinflamatorios y contrarrestar los efectos proinflamatorios en algunos modelos animales de enfermedades del SN. Por lo que se recomienda que en futuros estudios se tomen en cuenta la respuesta de las células gliales y no solo de las neuronas, ya que la EM tiene un efecto tanto directo como indirecto en estas células.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Contribución de los autores

Conceptualización: R.A.L., L.V-D; Curación de datos: R.A.L., L.V-D.; Análisis formal: R.A.L., L.V-D.; Adquisición de Financiamento: L.V-D.; Investigación: R.A.L., L.V-D.; Metodología: R.A.L.; Administración de proyecto: R.A.L., L.V-D.; Recursos: L.V-D.; Software: R.A.L., L.V-D.; Supervisión: L.V-D.; Visualización: R.A.L., L.V-D.; Redacción – Borrador original: R.A.L., L.V-D.; Redacción: revisión y edición: R.A.L., L.V-D.

## Uso de inteligencia artificial (IA)

Los autores declaran que no han utilizado ninguna aplicación, software, páginas web de inteligencia artificial generativa en la redacción del manuscrito, en el diseño de tablas y figuras, ni en el análisis e interpretación de los datos.

## Financiamiento

Trabajo financiado por Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) - Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) IN-220120 a L V-D, con apoyo de beca de licenciatura para R. A-L.

## Referencias

1. Eldaief MC, Press DZ, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology: A review of established and prospective applications. *Neurol Clin Pract.* 2013; 3(6):519–26. Disponible en: <https://doi.org/10.1212/01.CPJ.0000436213.11132.8e>
2. Pascual-Leone A, Tormos-Muñoz JM. 2008. Estimulación magnética transcraneal: fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas. Vol. 46. *Revista de Neurología.* 2008. S3-10 p. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.46S01.2008081>
3. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol.* 2003; 2(3):145–56. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00321-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00321-1)
4. Medina FJ, Pascual Á, Túnez I. Capítulo 2 - Mecanismos de acción en la estimulación magnética transcraneal. En: Túnez Fiñana I, Pascual Leone Á, editores. *Estimulación magnética transcraneal y neuromodulación* [Internet]. Madrid: Elsevier; 2014 [citado el 16 de junio de 2022]. p. 21–30. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9788490224977000024>
5. Zong X, Gu J, Geng D, Gao D. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for multiple neurological conditions in rodent animal models: A systematic review. *Neurochem Int.* 2022; 157:105356. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2022.105356>
6. Huang YZ, Edwards MJ, Rouinis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex. *Neuron.* 2005; 45(2):201–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>
7. Fine RE. Chapter 6 - Glial cells, the myelinated axon, and the blood-brain barrier. En: Fine RE, editor. *Receptors in the Evolution and Development of the Brain* [Internet]. Academic Press; 2019 [citado el 17 de junio de 2022]. p. 77–94. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128110126000066>



8. Herculano-Houzel S. The glia/neuron ratio: How it varies uniformly across brain structures and species and what that means for brain physiology and evolution. *Glia*. 2014;62(9):1377–91. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/glia.22683>
9. Farhy-Tselnicker I, Allen NJ. Astrocytes, neurons, synapses: a tripartite view on cortical circuit development. *Neural Develop*. 2018; 13(1):7. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13064-018-0104-y>
10. Araque A, Parpura V, Sanzgiri RP, Haydon PG, Araque A, Parpura V, et al. Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. *Trends Neurosci*. 1999; 22(5):208–15. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(98\)01349-6](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(98)01349-6)
11. Santello M, Toni N, Volterra A. Astrocyte function from information processing to cognition and cognitive impairment. *Nat Neurosci*. 2019; 22(2):154–66. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0325-8>
12. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2010; 119(1):7–35. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0619-8>
13. Kipp M. Oligodendrocyte Physiology and Pathology Function. *Cells*. 2020; 9(9):2078. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells9092078>
14. Montani L. Lipids in regulating oligodendrocyte structure and function. *Semin Cell Dev Biol*. 2021; 112:114–22. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.07.016>
15. Elbaz B, Popko B. Molecular Control of Oligodendrocyte Development. *Trends Neurosci*. 2019; 42(4):263–77. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2019.01.002>
16. Nayak D, Roth TL, McGavern DB. Microglia Development and Function. *Annu Rev Immunol*. 2014;32(1):367–402. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120240>
17. Prinz M, Jung S, Priller J. Microglia Biology: One Century of Evolving Concepts. *Cell*. 2019; 179(2):292–311. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.053>
18. Reichenbach A, Bringmann A. Chapter 16 - Comparative Anatomy of Glial Cells in Mammals. En: Kaas JH, editor. *Evolutionary Neuroscience (Second Edition)* [Internet]. London: Academic Press; 2020 [citado el 20 de junio de 2022]. p. 397–439. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128205846000167>
19. Rodríguez-Gómez JA, Kavanagh E, Engskog-Vlachos P, Engskog MKR, Herrera AJ, Espinosa-Oliva AM, et al. Microglia: Agents of the CNS Pro-Inflammatory Response. *Cells*. 2020; 9(7):1717. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells9071717>
20. Cullen CL, Young KM. How Does Transcranial Magnetic Stimulation Influence Glial Cells in the Central Nervous System? *Front Neural Circuits*. 2016; 10. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00026>
21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372:n71. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
22. Fujiki M, Steward O. High frequency transcranial magnetic stimulation mimics the effects of ECS in upregulating astroglial gene expression in the murine CNS. *Mol Brain Res*. 1997; 44(2):301–8.
23. Liebetanz D, Fauser S, Michaelis T, Czéh B, Watanabe T, Paulus W, et al. Safety aspects of chronic low-frequency transcranial magnetic stimulation based on localized proton magnetic resonance spectroscopy and histology of the rat brain. *J Psychiatr Res*. 2003; 37(4):277–86. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(03\)00017-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(03)00017-7)
24. Kim JY, Choi GS, Cho YW, Cho H, Hwang SJ, Ahn SH. Attenuation of Spinal Cord Injury-Induced Astroglial and Microglial Activation by Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Rats. *J Korean Med Sci*. 2013; 28(2):295–9. Disponible en: <https://doi.org/10.3346/jkms.2013.28.2.295>
25. Medina-Fernández FJ, Luque E, Aguilar-Luque M, Agüera E, Feijóo M, García-Maceira FI, et al. Transcranial magnetic stimulation modifies astrocytosis, cell density and lipopolysaccharide levels in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Life Sci*. 2017; 169:20–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.11.011>
26. Sasso V, Bisicchia E, Latini L, Ghiglieri V, Cacace F, Carola V, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces remote apoptotic cell death and inflammation after focal brain injury. *J Neuroinflammation*. 2016; 13(1):150. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0616-5>
27. Cacace F, Mineo D, Viscomi MT, Latagliata EC, Mancini M, Sasso V, et al. Intermittent theta-burst stimulation rescues dopamine-dependent corticostriatal synaptic plasticity and motor behavior in experimental parkinsonism: Possible role of glial activity. *Mov Disord*. 2017; 32(7):1035–46. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mds.26982>

28. Peng Z wu, Xue F, Zhou C hong, Zhang R guo, Wang Y, Liu L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation inhibits Sirt1/MAO-A signaling in the prefrontal cortex in a rat model of depression and cortex-derived astrocytes. *Mol Cell Biochem.* 2018; 442(1):59–72. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11010-017-3193-8>
29. Yang L, Wang S hua, Hu Y, Sui Y fang, Peng T, Guo T cheng. Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Astrocytes Proliferation and nNOS Expression in Neuropathic Pain Rats. *Curr Med Sci.* 2018; 38(3):482–90. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11596-018-1904-3>
30. Caglayan AB, Beker MC, Caglayan B, Yalcin E, Caglayan A, Yulug B, et al. Acute and Post-acute Neuromodulation Induces Stroke Recovery by Promoting Survival Signaling, Neurogenesis, and Pyramidal Tract Plasticity. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00144>
31. Cullen CL, Senesi M, Tang AD, Clutterbuck MT, Auderset L, O'Rourke ME, et al. Low-intensity transcranial magnetic stimulation promotes the survival and maturation of newborn oligodendrocytes in the adult mouse brain. *GLIA.* 2019; 67(8):1462–77. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/glia.23620>
32. Li Z, Yao F, Cheng W, Qi L, Yu S, Zhang L, et al. Low frequency pulsed electromagnetic field promotes the recovery of neurological function after spinal cord injury in rats. *J Orthop Res.* 2019; 37(2):449–56. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jor.24172>
33. Stevanovic I, Mancic B, Ilic T, Milosavljevic P, Lavrnja I, Stojanovic I, et al. Theta burst stimulation influence the expression of BDNF in the spinal cord on the experimental autoimmune encephalomyelitis. *Folia Neuropathol.* 2019; 57(2):129–45. Disponible en: <https://doi.org/10.5114/fn.2019.86294>
34. Xue S shan, Xue F, Ma Q rui, Wang S quan, Wang Y, Tan Q rong, et al. Repetitive high-frequency transcranial magnetic stimulation reverses depressive-like behaviors and protein expression at hippocampal synapses in chronic unpredictable stress-treated rats by enhancing endocannabinoid signaling. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019; 184:172738. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.172738>
35. Zorzo C, Higarza SG, Méndez M, Martínez JA, Pernía AM, Arias JL. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves neuronal activity without affecting astrocytes and microglia density. *Brain Res Bull.* 2019; 150:13–20. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.05.004>
36. Hong Y, Liu Q, Peng M, Bai M, Li J, Sun R, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves functional recovery by inhibiting neurotoxic polarization of astrocytes in ischemic rats. *J Neuroinflammation.* 2020; 17(1):150. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01747-y>
37. Muri L, Oberhänsli S, Buri M, Le ND, Grandgirard D, Bruggmann R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation activates glial cells and inhibits neurogenesis after pneumococcal meningitis. *PLoS ONE.* 2020; 15(9). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232863>
38. Yang L, Su Y, Guo F, Zhang H, Zhao Y, Huang Q, et al. Deep rTMS Mitigates Behavioral and Neuropathologic Anomalies in Cuprizone-Exposed Mice Through Reducing Microglial Proinflammatory Cytokines. *Front Integr Neurosci.* 2020; 14. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnint.2020.556839>
39. Zong X, Dong Y, Li Y, Yang L, Li Y, Yang B, et al. Beneficial Effects of Theta-Burst Transcranial Magnetic Stimulation on Stroke Injury via Improving Neuronal Microenvironment and Mitochondrial Integrity. *Transl Stroke Res.* 2020; 11(3):450–67. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12975-019-00731-w>
40. Dragić M, Zeljković M, Stevanović I, Adžić M, Stekić A, Mihajlović K, et al. Downregulation of CD73/A2AR-Mediated Adenosine Signaling as a Potential Mechanism of Neuroprotective Effects of Theta-Burst Transcranial Magnetic Stimulation in Acute Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Brain Sci.* 2021; 11(6):736. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/brainsci11060736>
41. Feng S, Wang S, Sun S, Su H, Zhang L. Effects of combination treatment with transcranial magnetic stimulation and bone marrow mesenchymal stem cell transplantation or Raf inhibition on spinal cord injury in rats. *Mol Med Rep.* 2021; 23(4):1–10. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/MMR.2021.11934>
42. Li, K., Wang, X., Jiang, Y., Zhang, X., Liu, Z., Yin, T., & Yang, Z. Early intervention attenuates synaptic plasticity impairment and neuroinflammation in 5xFAD mice. *Journal of Psychiatric Research.* 2021; 136, 204–216. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.02.007>



43. Lin, Y., Jin, J., Lv, R., Luo, Y., Dai, W., Li, W., Tang, Y., Wang, Y., Ye, X., & Lin, W.-J. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the brain's drainage efficiency in a mouse model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica Communications*. 2021; 9(1), 102. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40478-021-01198-3>
44. Clarke D, Penrose MA, Penstone T, Fuller-Carter PI, Hool LC, Harvey AR, et al. Frequency-specific effects of repetitive magnetic stimulation on primary astrocyte cultures. *Restor Neurol Neurosci*. 2017; 35(6):557–69. Disponible en: <https://doi.org/10.3233/RNN-160708>
45. Clarke D, Beros J, Bates KA, Harvey AR, Tang AD, Rodger J. Low intensity repetitive magnetic stimulation reduces expression of genes related to inflammation and calcium signalling in cultured mouse cortical astrocytes. *Brain Stimul Basic Transl Clin Res Neuromodulation*. 2021; 14(1):183–91. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.12.007>
46. Dolgova N, Wei Z, Spink B, Gui L, Hua Q, Truong D, et al. Low-Field Magnetic Stimulation Accelerates the Differentiation of Oligodendrocyte Precursor Cells via Non-canonical TGF- $\beta$  Signaling Pathways. *Mol Neurobiol*. 2021; 58(2):855–66. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02157-0>
47. Roque, C., Pinto, N., Vaz Pato, M., & Baltazar, G. Astrocytes contribute to the neuronal recovery promoted by high-frequency repetitive magnetic stimulation in in vitro models of ischemia. *Journal of Neuroscience Research*. 2021; 99(5), 1414–1432. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jnr.24792>
48. Ba M, Kong M, Guan L, Yi M, Zhang H. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves behavioral and biochemical deficits in levodopa-induced dyskinetic rats model. *Oncotarget*. 2016; 7(37):58802–12. Disponible en: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11587>
49. Saha RN, Liu X, Pahan K. Up-regulation of BDNF in Astrocytes by TNF- $\alpha$ : A Case for the Neuroprotective Role of Cytokine. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2006; 1(3):212–22. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11481-006-9020-8>
50. Riley CP, Cope TC, Buck CR. CNS neurotrophins are biologically active and expressed by multiple cell types. *J Mol Histol*. 2004; 35(8):771–83. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10735-004-0778-9>
51. Fulmer CG, VonDran MW, Stillman AA, Huang Y, Hempstead BL, Dreyfus CF. Astrocyte-Derived BDNF Supports Myelin Protein Synthesis after Cuprizone-Induced Demyelination. *J Neurosci*. 2014; 34(24):8186–96. Disponible en: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4267-13.2014>
52. Guttenplan KA, Stafford BK, El-Danaf RN, Adler DI, Münch AE, Weigel MK, et al. Neurotoxic Reactive Astrocytes Drive Neuronal Death after Retinal Injury. *Cell Rep [Internet]*. 2020 [citado el 17 de septiembre de 2022]; 31(12). Disponible en: [https://www.cell.com/cell-reports/abstract/S2211-1247\(20\)30756-7](https://www.cell.com/cell-reports/abstract/S2211-1247(20)30756-7)
53. Liddel SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*. 2017; 541(7638):481–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature21029>
54. Guttenplan KA, Weigel MK, Adler DI, Couthouis J, Liddel SA, Gitler AD, et al. Knockout of reactive astrocyte activating factors slows disease progression in an ALS mouse model. *Nat Commun*. 2020; 11(1):3753. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17514-9>
55. Li Q, Brus-Ramer M, Martin JH, McDonald JW. Electrical stimulation of the medullary pyramid promotes proliferation and differentiation of oligodendrocyte progenitor cells in the corticospinal tract of the adult rat. *Neurosci Lett*. 2010; 479(2):128–33. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.05.043>
56. Wong AW, Xiao J, Kemper D, Kilpatrick TJ, Murray SS. Oligodendroglial Expression of TrkB Independently Regulates Myelination and Progenitor Cell Proliferation. *J Neurosci*. 2013; 33(11):4947–57. Disponible en: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3990-12.2013>
57. Xiao J, Wong AW, Willingham MM, Buuse M van den, Kilpatrick TJ, Murray SS. Brain-Derived Neurotrophic Factor Promotes Central Nervous System Myelination via a Direct Effect upon Oligodendrocytes. *Neurosignals*. 2010; 18(3):186–202. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000323170>
58. Fan YY, Huo J. A1/A2 astrocytes in central nervous system injuries and diseases: Angels or devils? *Neurochem Int*. 2021; 148:105080. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105080>

59. Dong Q, Wang Y, Gu P, Shao R, Zhao L, Liu X, et al. The neuroprotective mechanism of low-frequency rTMS on nigral dopaminergic neurons of Parkinson's disease model mice. *Park Dis.* 2015; 2015:8. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2015/564095>

