

GEROINFO. PUBLICACIÓN DE GERONTOLOGÍA Y GERIATRÍA

Título: Neuroplasticidad y Enfermedad de Alzheimer

Autores:

Dr. Vladimir Capdevila Pérez.

Especialista I Grado en Neurofisiología.

E-mail: vladimir.capdevila@infomed.sld.cu

Dra. Marlene García Orihuela.

Especialista II Grado en Farmacología.

Especialista I Grado en Gerontología y Geriatria.

E-Mail. mgo@infomed.sld.cu

Centro de Investigaciones sobre Longevidad, Envejecimiento y Salud (CITED)

Calle G y 27, Vedado, Municipio Plaza de la Revolución.

CP 10400.

geroinfo@infomed.sld.cu

Resumen

La Neuroplasticidad es la potencialidad del Sistema Nervioso de modificarse como consecuencia de su propia actividad. Se realizó una revisión bibliográfica acerca de los mecanismos neuroplásticos de la memoria y su vinculación con las posibles vías de tratamiento en la enfermedad de Alzheimer, incluyendo el farmacológico. Se evidencia la vinculación de los nuevos tratamientos con los procesos plásticos a nivel celular y sináptico.

Palabras claves: neuroplasticidad, enfermedad de Alzheimer.

Introducción

La capacidad o potencialidad del Sistema Nervioso Central de cambiar sus relaciones funcionales y estructurales en respuesta a estímulos externos o internos (factores genéticos y epigenéticos) se conoce como Neuroplasticidad ⁽¹⁾

Esta es universal y se mantiene durante toda la vida: puede producir afectaciones y mejorías, y se relaciona en el tiempo con alteraciones o cambios de diferentes índoles que se producen en el Sistema Nervioso ^(1, 2, 3).

La Neuroplasticidad tiene lugar a diferentes niveles de organización de la materia, los acercamientos experimentales a ella van desde estudios conductuales hasta los análisis de actividad y expresión de proteínas ^(1, 2, 3).

Probablemente, en muchas de las formas de plasticidad, si no en todas, subyacen modificaciones en las conexiones de los circuitos neurales implicados ⁽¹⁾.

Si bien el Sistema Nervioso mantiene durante toda la vida la potencialidad de cambiar como consecuencia de la experiencia existen períodos críticos. En algunos de estos períodos críticos las capacidades neuroplásticas son elevadas; en otros momentos no lo son tanto. El envejecimiento como proceso deteriora esta capacidad.

Desarrollo

Uno de los rasgos más notables del envejecimiento es la pérdida sustancial de la memoria. El aprendizaje; que como se sabe es una manifestación de la plasticidad del Sistema Nervioso, se reduce también en animales viejos ^(4, 5, 6)

En 1973 se encontraron las primeras evidencias experimentales que apoyaban las suposiciones de Cajal y de Hebb, que las sinapsis tienen la capacidad de modificarse como consecuencia de su actividad ⁽⁷⁾. Este fenómeno se conoce como potenciación sináptica duradera o más usualmente por sus siglas en Inglés LTP (*Long-term potentiation*) y consiste en un incremento sostenido en la eficacia de la transmisión sináptica después de estimular una vía aferente con estímulos de alta frecuencia de repetición (EAFR), esto es todo el proceso de transmisión que ocurre más rápidamente y en mayor magnitud ^(7, 8).

Tales cambios se producen inmediatamente y poseen una duración variable, en dependencia del protocolo utilizado para su inducción, que va desde algunas horas, días y hasta semanas. La LTP, desde su descubrimiento ha sido propuesta como un modelo celular de los procesos que subyacen en el aprendizaje y la memoria ⁽⁸⁾

Dos analogías fundamentales sustentan la sugerencia de que la LTP pueda considerarse un buen modelo de aprendizaje y memoria: El hecho de que la potenciación a largo plazo es un cambio de conectividad duradero que depende de la actividad y que fue descrito en el hipocampo, una estructura relacionada con la memoria.

El hipocampo es una estructura límbica cortical, que desde los años cincuenta se sabe que está implicada en algunas formas de memoria ⁽⁹⁾. Si bien el hipocampo no parece ser el almacén definitivo de contenidos de memoria bien establecidos, las evidencias clínicas y experimentales indican que el hipocampo cumple funciones importantes en la consolidación de la memoria ⁽¹⁰⁾. Aunque no se excluye su participación en otras formas de memoria, se conoce que está involucrado tanto en la memoria espacial en roedores como en la memoria explícita en humanos ^(11, 12, 13, 14). El hipocampo recibe de la corteza grandes volúmenes de información multimodal, la asocia, la retiene durante el procesamiento, la

amplifica, probablemente la compara con la ya existente y contribuye a su consolidación en la corteza cerebral⁽¹⁵⁾.

El hipocampo y la amígdala participan simultáneamente, tanto en los estados iniciales de la formación de la memoria, como en la recuperación^(16, 17, 18,19,20)

Existen algunas evidencias que muestran que durante algunas formas de aprendizaje y memoria se producen cambios de conectividad similares a los que ocurren en la LTP post-tetánica. Por ejemplo, el condicionamiento del reflejo corneal en los conejos⁽²¹⁾ produce un incremento de la eficacia en la transmisión de las sinapsis vía perforante-células granulares.

Plasticidad sináptica, un evento que depende de la historia reciente.

Sin embargo, los cambios en la eficacia de la transmisión sináptica-su magnitud y duración dependen en gran medida de la actividad reciente de esa misma sinapsis. La activación de una aferencia que produce cambios de corta duración puede, puede sin embargo, bloquear sucesivos intento de inducir cambios duraderos como la potenciación sináptica duradera⁽²²⁾ e incluso facilita la inducción de fenómeno inverso, esto es la depresión sináptica duradera (LTD)⁽²³⁾. Todo lo cual significa que la plasticidad sináptica puede ser modulada por su actividad reciente. A esta plasticidad de la plasticidad sináptica, pues no siempre es un patrón de actividad puede inducir plasticidad, se le ha denominado metaplasticidad⁽²⁴⁾. Aunque si se aplican tétanos mucho más fuerte si es posible inducir la LTP, lo que ha hecho suponer que la actividad anterior modifica el umbral, lo eleva no la bloquea completamente⁽²⁵⁾.

La Reserva Cerebral, puede ser el resultado de una habilidad innata o de los efectos de las experiencias vividas, tales como la educación o la ocupación laboral (Manly, Touradji,

Tang y Stern, 2003) ⁽²⁶⁾. Siguiendo esta línea, la reserva cognitiva se considera como un mecanismo activo basado en la aplicación de los recursos aprendidos gracias a una buena educación, profesión o inteligencia premórbida. (Stern, Albert, Tang y Tsal, 1999) ⁽²⁷⁾.

Otros autores sugieren el término “Reserva Cerebral” para hablar de ideas más pasivas de reserva, basándose en características propias del individuo tales como el tamaño cerebral, el número de neuronas o la densidad sináptica que ayudan a compensar posibles enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso Central (SNC). Los mecanismos por los cuales se establece la reserva cerebral de cada individuo pueden estar genéticamente determinados, como en el caso del tamaño cerebral, la inteligencia innata y las enfermedades hereditarias (Carnero-Pardo, 2000) ⁽²⁸⁾.

Dennis y colaboradores (2000) ⁽²⁹⁾ plantean que la reserva cerebral se refiere al tejido del SNC disponible para el cambio adaptativo, o la plasticidad en respuesta a los eventos normales y anormales ocurridos durante toda la vida.

Otro estudio dirigido por el neurólogo Raúl de la Fuente Fernández ⁽³⁰⁾, compararon los efectos de dos tipos de neuroprotectores: por un lado tratamientos de "rescate celular" para disminuir la pérdida de neuronas y por otro estrategias encaminados a proteger esta capacidad cerebral mediante el entrenamiento de habilidades intelectuales, para aumentar la reserva cognitiva, demostrándose la importancia de estas estrategias educativa. Es decir la estimulación repetitiva de información es uno de los factores fundamentales en el refuerzo de la memoria.

La idea que hay detrás de la Reserva Cognitiva es que el cerebro intenta compensar activamente a la histopatología. Las personas pueden, por ejemplo, compensarse mejor

mediante la utilización de redes cerebrales alternativas, o más eficientes, pudiendo funcionar con más normalidad pese a su afectación o daño histológico ^(29, 30, 31)

Esta reserva tiene que ver con la capacidad de la "neurogénesis" según Ávila y Marina ^(32, 33) es decir, como la capacidad de que en los pocos sitios donde se pueden desarrollar nuevas neuronas y/o sinapsis, éstas se puedan conectar con las redes neuronales ya existentes.

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una de las patologías geriátricas más frecuentes y con mayor prevalencia en nuestro país ^(34, 38, 39). Se le considera como un trastorno neurodegenerativo progresivo, con características clínicas y patológicas distintivas. Se sabe que existen diferencias individuales en la edad del comienzo, el patrón del deterioro cognitivo y en el curso de esta enfermedad.

En la actualidad debe verse a la EA, desde el punto de vista de diferentes cambios neuroplásticos negativos, que se producen dentro del SNC. Su prevalencia se duplica cada 5 años después de los 65 años ^(34, 37), alcanzando el 16 % en pacientes con edades comprendidas entre 80 y 85 años ⁽³⁶⁾, y constituye del 50 al 60 % de los síndromes demenciales en estudios posmortem ^(34, 37). Se calcula que existen entre 18 y 22 millones de personas afectadas por esta enfermedad 1, en Cuba estudios muestran una prevalencia entre y 11 por cada cien habitantes ^(38, 39).

Desde que Alois Alzheimer describiera los cambios en su artículo "Una enfermedad grave característica de la corteza cerebral", luego de la observación del cerebro de la paciente Auguste D, han transcurrido cien años. Durante este periodo diferentes teorías han tratado de explicar su etiología ^(34, 35, 38, 44)

Como cualquier proceso del SNC, la EA no es inmutable y depende de factores genéticos y ambientales. En la actualidad se reconocen que existen factores genéticos y epigenéticos relacionado con el surgimiento de la enfermedad. Los factores genéticos son los responsables entre 1% y el 10 % de los casos ⁽³⁶⁾ (enfermedad de Alzheimer genética) por transmisión autosómica dominante de alteraciones en los cromosomas 1 (presenilina 2), 14 (presenilina 1) o 21 (Proteína Precursora de Amiloide, APPo PPA), con una edad de presentación generalmente anterior a los 65 años. Ver tabla 1.

Gen de la Proteína Precursora de Amiloide (APP; OMIM (herencia mendeliana humana en línea) *104760) (Cromosoma 21).
Gen de la Presenilina 1 (PSEN1; OMIM *104311) (Cromosoma 14).
Gen de la Presenilina 2 (PSEN2; OMIM *600759) (Cromosoma 1).
Polimorfismos (variantes genéticas) que pueden incrementar la susceptibilidad de padecer enfermedad de Alzheimer esporádica (90-95% de todos los casos):
Confirmados:
Alelo e4 del gen de la Apolipoproteína E (APOE) (Cromosoma 19).
No confirmados universalmente (resultados variables en los estudios de réplica):
Gen de la a-2 macroglobulina.
Gen del receptor de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).
Gen de la a-1 antiqumiotripsina.
Gen de butirilcolinesterasa K.
Gen de Ubiquitina.
Gen de la proteína tau.
Genes mitocondriales (Citocromo-oxidasas I y II).
Genes de las interleucinas 1A y 1B.

Tabla 1 Mutaciones que explican los casos de EA familiar de comienzo temprano. (1-10 % de los casos).

Cada vez es más abrumadora la evidencia epidemiológica de que los factores de riesgo vascular (diabetes, hipertensión arterial, dislipidemias, dietas ricas en grasas, tabaquismo), y otros como la intoxicación crónica leve por metales como el cobre, favorecen también el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer en las personas genéticamente predisuestas ⁽³⁴⁻³⁷⁾.

Muchos de esos factores son controlables mediante la dieta, el mantenimiento de un peso corporal adecuado y algunos medicamentos, lo que incrementa su importancia epidemiológica ⁽³⁴⁻³⁷⁾.

Se sabe en la actualidad de determinados estudios que pueden realizarse en etapas preclínicas de la enfermedad como son la pruebas de marcadores genéticos o anticuerpos anti amiloides o más recientemente la tomografías computarizadas por emisión simple de fotones o la resonancias magnéticas funcionales donde se demuestra afectación del peso encefálico de las regiones temporales y en especial hipocampo , uno de las estructuras del SNC con mayor afectación en esta enfermedad y relacionada estrechamente con los mecanismos de memoria ⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾.

El curso natural de la EA, está muy relacionado con los cambios histopatológicos que ocurren en el cerebro de estos pacientes. Existen diferentes cambios neuropatológicos, entre los que se citan: la pérdida de neuronas y sinapsis, la angiopatía amiloidea, la placa senil y el cambio neurofibrilar de Alzheimer y el "AMY plaque" ^(34, 35, 37, 45-46)

A pesar de lo anteriormente expuesto, dos personas pueden tener la misma cantidad de afectaciones histopatológicas de la enfermedad de Alzheimer, pero una de ellas puede mostrarse mucho más demenciada que la otra. Esta diferencia se puede explicar teniendo en

cuenta el concepto antes planteado de Reserva Cerebral o Reserva Cognitiva ^(30, 31, 32, 48-46), es decir, los sujetos con mayor capacidad cognitiva natural y/o adquirida (cociente intelectual, cultura, estudios académicos, participación en actividades intelectuales y de esparcimiento como juegos de mesa, baile...) presentan la enfermedad más tarde que los sujetos con menor Reserva Cognitiva, con igual cantidad de lesiones histopatológicas cerebrales típicas de enfermedad de Alzheimer presentes en sus cerebros ^(30, 31, 32, 48-46).

Se puede hablar de la modulación de los procesos funcionales y/o fisiopatológicos que subyacen a nivel celular y sináptico en la Enfermedad de Alzheimer, por ejemplo algunos de los tratamientos actuales se basan en el hecho de que existe un déficit colinérgico a nivel del SNC en especial en la región el hipocampo ⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾.

Recientemente se ha demostrado que la estimulación de la amígdala basolateral prolonga procesos de plasticidad sináptica en el hipocampo que resultan esenciales para la formación y consolidación de la memoria ⁽⁵²⁻⁵⁶⁾. Incluso esta modulación se produce en un modelo animal de la enfermedad de Alzheimer, donde se observó un mejoría de la afectación de la memoria espacial ⁽⁵⁷⁻⁵⁸⁾, una de los tipos de memoria que se afectan frecuentemente en esta patología (es aquel paciente que no sabe donde esta y como volver a su casa o a determinado lugar). Este resultado podría ser una nueva línea de tratamiento de esta enfermedad ⁽⁵⁷⁻⁵⁸⁾.

Otra de las variantes de tratamiento sería posiblemente teniendo en cuenta la formación de las placas seniles. En la actualidad existen diferentes tipos de medicamentos relacionados con las placas seniles de la EA ^(34, 41, 49, 51, 59, 60). Los más comúnmente usados son los estrógenos, los anti-inflamatorios y los antioxidantes. Estos estrógenos tienen una fuerte acción protectora de las neuronas contra todo tipo de agresión o insulto, por ejemplo, la

presencia de amiloide beta en el caso del Alzheimer^(34, 51, 59, 60). Es posible también que se desarrollen estrógenos que carezcan de efectos feminizantes y se puedan administrar a los hombres con esta misma intención. Realmente alrededor de la placa neurítica se producen cambios neuroplásticos desfavorables producto de la presencia de A-beta como son una respuesta inflamatoria marcada, con aumento de la expresión de la ciclooxigenasa (COX) 1 y 2, lo cual conduce al incremento de la síntesis de prostaglandinas y de especies reactivas del oxígeno, que causan la muerte de la célula. Además, el A-beta activa a la microglia, que secreta neurotoxinas y conduce a la muerte celular^(41, 59, 60). Las neuronas son especialmente propensas a sufrir el daño oxidativo causado por los radicales libres; esta susceptibilidad es aun mayor en la EA, Por eso se está estudiando si los más modernos agentes anti-inflamatorios como el celecoxib (Celebrex) o el rofecoxib (Vioxx) retrasan efectivamente el avance de la enfermedad. La oxidación es una reacción intermedia en la acción neurotóxica de la amiloide beta. De ahí que los agentes antioxidantes tengan una razón para su empleo en el Alzheimer. Se han de usar combinados (por ejemplo, vitaminas C y E, acetilcisteína, coenzima Q10, ácido lipoico, ácido fólico, biotina, vitamina B6 y extracto de ginkgo biloba)^(34, 41, 51, 59, 60).

El A-beta se precipita para formar haces neurofibrilares intraneuronales que provocan la muerte de la célula^(34, 41, 59, 60).

Otra línea de trabajo en la prevención y el tratamiento adecuados de la EA es lo relativo a la proteína ADAM10, perteneciente al grupo ADAM (A disintegrin and metalloprotease), tiene actividad de alfa secretasa y participa en la génesis neuronal y extensión axonal, lo que refleja el papel protector de la misma y, de esta manera, de la alfa secretasa en el procesamiento metabólico de la Proteína precursora de amiloide (PPA). Un estudio

concluyó en que el aumento de la proteína ADAM10 produce un incremento de los niveles del fragmento soluble resultante del procesamiento de la PPA por la alfa secretasa (sPPA-alfa) ⁽⁶⁰⁾. La liberación de sPPA-alfa puede incrementarse mediante la estimulación de la proteína quinasa C, modulación característica de la alfa secretasa. La actividad de alfa secretasa de la proteína ADAM10 puede estimularse también por la reducción del colesterol. La BACE es la enzima limitante en la producción de A-beta; se trata de una proteína de membrana que secciona a la PPA en su sitio beta y genera el extremo amino terminal del péptido A-beta ^(1, 60).

Por otra parte la neuroplasticidad es la modificación de la traducción del ARN mensajero de la PPA. La fenserina es un AchEIs que reduce los niveles de PPA, la secreción de sPPA-alfa y de A-beta mediante la regulación del ARNm de la PPA. Además, los AchIEs pueden prevenir la apoptosis por un mecanismo relacionado con el de la nicotina y ha sido otra línea de investigación y tratamiento ⁽⁶⁰⁾.

También relacionado con el tratamiento se basa el efecto modulador de los receptores de glutamato. El glutamato participa en el 70% de las sinapsis excitatorias del SNC. El efecto está mediado, entre otros, por el receptor N metil D aspartato (NMDA) ^(55, 58—60), ampliamente distribuido en la corteza cerebral y en el hipocampo, regiones afectadas en la EA. El receptor NMDA contribuye a la plasticidad neuronal e interviene en los procesos de aprendizaje y memoria; su activación patológica conduciría a la degeneración neuronal crónica; las células dañadas liberarían altos niveles de glutamato que podrían dañar otras células por la sobreestimulación de los receptores NMDA. Estudios realizados que una droga como la memantina, que bloquea los receptores NMDA refieren una reducción en la neurotoxicidad y la apoptosis inducida por el A-beta en el hipocampo. Otra estrategia

farmacológica consiste en la estimulación de un tipo diferente de receptores de glutamato con el objetivo de mejorar la efectividad de las células que aún no fueron afectadas por la EA ^(7, 55, 60)

Conclusión

A pesar de constar en la actualidad con varias estrategias posibles para prevenir y tratar la EA, debe seguirse investigando en nuevas terapias, sobre todo en tratamientos basados en las afectaciones a nivel celular y sináptico, pero todas deben ser consideradas desde la óptica de que el SNC, no es un estructura estática .

Asimismo, existen datos alentadores sobre el uso de estructuras moduladoras del SNC como la amígdala basolateral en la recuperación de funciones afectadas por la enfermedad de Alzheimer.

•Referencias Bibliográficas:

1-Bergado Rosado J A, Almaguer Melián J. Mecanismos celulares de la neuroplasticidad. Rev Neurol 2000; 31: 1074 - 1095.

2-Almaguer Melian W; Bergado Rosado. J. Interacciones entre el hipocampo y la amígdala en proceso de plasticidad sináptica. Una clave para entender las relaciones entre motivación y memoria psiquiatría noticias. vol. 4 nº 11 - Nov 2002.

3-Kandel ER, Kupfermann I, Iversen S. Learning and memory. En Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. Principles of neural science. McGraw-Hill, Health Professions Division; 2000. p. 1227-1246.

4-Barnes CA. Memory deficits associated with senescence: A neurophysiological and behavioural study in the rat. J Comp Physiol Psychol 1979; 93: 74-104.

- 5-Zyzak DR, Otto T, Eichenbaum H, and Gallagher M. Cognitive decline associated with normal aging in rats: a neuropsychological approach. *Learn Mem* 1995; 2: 1-16.
- 6-Rasmussen T, Schliemann T, Sorensen JC, Zimmer J, and West MJ. Memory impaired aged rats: no loss of principal hippocampal and subicular neurons. *Neurobiol Aging* 1996; 17: 143-147.
- 7-Bliss TV and Gardner-Medwin AR. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol (Lond)* 1973; 232: 357-374.
- 8-Lomo T. Potentiation of monosynaptic EPSPs in the perforant path-dentate granule cell synapse. *Exp Brain Res* 1971; 12: 46-63.
- 9-Penfield W and Milner B. Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *Arch Neurol Psychiat* 1958; 79:475-479.
- 10-Milner B, Squire LR, and Kandel ER. Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron* 1998; 20: 445-468.
- 11-Eichenbaum H, Schoenbaum G, Young B, and Bunsey M. Functional organization of the hippocampal memory system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13500-13507.
- 12-Eichenbaum H. Declarative memory: Insights from cognitive neurobiology. *Annu Rev Psychol* 1997; 48: 547-572.
- 13-Eichenbaum H. The hippocampus and mechanisms of declarative memory. *Behav Brain Res* 1999; 103: 123-133.
- 14-Shapiro ML and Eichenbaum H. Hippocampus as a memory map: synaptic plasticity and memory encoding by hippocampal neurons. *Hippocampus* 1999; 9: 365-384.
- 15-Holscher C. Time, space and hippocampal functions. *Rev Neuroscience* 2003; 14: 253-284.

16-Izquierdo I, Quillfeldt JA, Zanatta MS, Quevedo J, Schaeffer E, Schmitz PK, and Medina JH. Sequential role of hippocampus and amygdala, entorhinal cortex and parietal cortex in formation and retrieval of memory for inhibitory avoidance in rats. *Eur J Neurosci* 1997; 9: 786-793.

17-Izquierdo I, Da Cunha C, Rosat R, Jerusalinsky D, Ferreira MBC, and Medina JH. Neurotransmitter receptors involved in post-training memory processing by the amygdala, medial septum, and hippocampus of the rat. *Behav Neural Biol* 1992; 58: 16-26.

18-Bianchin M, Walz R, Ruschel AC, Zanatta MS, Da Silva RC, Bueno e Silva M, Paczko N, Medina JH, and Izquierdo I. Memory expression is blocked by the infusion of CNQX into the hippocampus and/or the amygdala up to 20 days after training. *Behav Neural Biol* 1993; 59: 83-86.

19-Bianchin M, Mello, Medina JH, and Izquierdo I. The amygdala is involved in the modulation of long-term memory, but not in working or short-term memory. *Neurobiol Learn Mem* 1999; 71: 127-131.

20-Antoniadis EA and McDonald RJ. Amygdala, hippocampus and discriminative fear conditioning to context. *Behav Brain Res* 2000; 108: 1-19.

21-Weisz DJ and Clark GA. Increased responsivity of dentate granule cells during nictitating membrane response conditioning in rabbit. *Behav Brain Res* 1984; 12: 145-154.

22-Huang YY, Colino A, Selig DK, and Malenka RC. The influence of prior synaptic activity on the induction of long-term potentiation. *Science* 1992; 255: 730-733.

23-Wexler EM and Stanton PK. Priming of homosynaptic long-term depression in hippocampus by previous synaptic activity. *Neuroreport* 1993; 4: 591-594.

24-Abraham WC and Bear MF. Metaplasticity: The plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 1996; 19: 126-130.

- 25-Huang YY, Colino A, Selig DK, and Malenka RC. The influence of prior synaptic activity on the induction of long-term potentiation. *Science* 1992; 255: 730-733.
- 26-Manly, Touradji, Tang y Stern, 2003 Literacy and Memory decline among Etnnically Diverse Elders. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 25, 680-690.
- 27-Stern, Y., Albert, S., Tang, M. & Tsal, W. (1999). Rate of memory decline in Alzheimer Disease is related to education and ocupation. Cognitive reserve?. *Neurology*, 53, 1942-1947.
- 28-Carnero-Pardo C. (2000). Educación, demencia y reserva cerebral. *Revista de Neurología*. 31(6), 584- 592.
- 29-Dennis, M., Spiegler, B.J. & Hetherington, R. (2000). News Survivors for the New Millennium: Cognitive Risk and Reserve in Adults with Childhood Brain Insults. *Brain and Cognition*. 42, 102-105.
- 30-de la Fuente-Fernández R (2006) Impact of Neuroprotection on Incidence of Alzheimer's Disease. *PLoS ONE* 1(1): e52
- 31-R.S. Wilson, P.A. Scherr, J.A. Schneider, Y. Tang and D.A. Bennett. The relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer's disease. *Neurology* 2007;doi (digitalobject identifier):10.1212/01.wnl.0000271087.67782.cb
- 32-Jesús Ávila, BBC Mundo Ciencia. Los altos niveles de educación y la actividad intelectual podrían reducir el riesgo de desarrollar demencia. Jueves, 21 de diciembre de 2006. http://news.bbc.co.uk/hi/spanish/science/newsid_6200000/6200429.stm
- 33-Rodríguez Álvarez Marina, Juan Luis Sánchez Rodríguez Reserva cognitiva y demencia. *Anales de Psicología*. 2004, vol.20, nº2 (Diciembre), p.175-186. http://www.um.es/analesps/v20/v20_2/02-20_2.pdf.

- 34-Llibre Rodriguez, Juan de J. y Guerra Hernandez, Milagros A. Enfermedad de Alzheimer: Situación actual y estrategias terapéuticas. *Rev cubana med*, abr.-jun. 1999, vol.38, no.2, p.134-142. ISSN 0034-7523.
- 35-Cacabelos R. Enfermedad de Alzheimer. Epidemiología y etiopatología. FOMECD 1995;3(4):212-20.
- 36-Llibre Rodríguez J. Epidemiology of dementia and Alzheimer's diseases. *Ann Psychiatr Basic Clin Neurosci* 1997; 7:2-7.
- 37-MANUAL DE GERIATRÍA Y GERONOTOLOGÍA Dr. Pedro Paulo Marín, Editor. Dr. Homero Gac, Editor Adjunto. Ediciones Universidad Católica de Chile, enero 2002. p 113-124.
- 38-Medicina.CNCTV Granma. Extiende Cuba investigaciones sobre enfermedad de Alzheimer. Iris Armas Padrino publicado 12 de Mayo del 2006. <http://www.cnetv.cubasi.cu/noticia.php?idn=2865>.
- 39-cimacnoticias.com. Se incrementa el Alzheimer en Cuba. Prevén en Cuba una mayor incidencia entre ancianos. Mariana Ramírez Corriámac/sem-Cuba. La Habana.<http://www.cimacnoticias.com/noticias/03dic/s03120201.htm>.
- 40-Barry R. Alzheimer Disease. En: Comprehensive review of geriatric psychiatry. New York: J American Association for Geriatric Psychiatry, 1996:401-58.
- 41-Amaducci L. Impact of new therapies on Alzheimer's disease. Management abstract book. 13th International Conference of Alzheimer's Disease International. Helsinki 1997.
- 42-Farreras-Rozman: Medicina Interna, 14ª Edición. Ediciones Harcourt S.A. 2000.
- 43-Circunvalación del hipocampo Alzheimer. Etiología y Epidemiología <http://www.hipocampo.org/alzheimer.asp>.

- 44-The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress Paul T Francis, Alan M Palmer, Michael Snape, Gordon K Wilcock. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:137-147 (February).
- 45-William Jagust, Amy Gitcho, Felice Sun et al. Brain imaging evidence of preclinical Alzheimer's disease in normal aging. *Annals of Neurology* 2006;59:673-681.
- 46-Laakso M. MRI of hippocampus in incipient Alzheimer's disease. [Academic dissertation]. University of Kuopio; 1996. 3. Martínez-Lage JM. Marcadores diagnósticos en la enfermedad de Alzheimer. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 625-8.
- 47-Ishiwata A, Sakayori O, Minoshima S, Mizumura S, Kitamura S, Katayama Y. Preclinical evidence of Alzheimer changes in progressive mild cognitive impairment: a qualitative and quantitative SPECT study. *Acta Neurol Scand.* 2006 Aug;114(2):91-6.
- 48-R.S. Wilson, P.A. Scherr, J.A. Schneider, Y. Tang and D.A. Bennett. The relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer's disease. *Neurology* 2007;doi (digitalobject identifier):10.1212/01.wnl.0000271087.67782.cb.
- 49-Fort Isabel. Tratamiento farmacológico de la demencia. *Rev Multi Gerontol* 2004;14(1):34-46.
- 50-Pérez Martínez, Víctor T. Demencia en la enfermedad de Alzheimer: un enfoque integral. *Rev Cubana Med Gen Integr*, may.-ago. 2005, vol.21, no.3-4, p.0-0. ISSN 0864-2125.
- 51-Bermejo Pareja .; Floriach Robert M.; Muñoz García D. Enfermedad de Alzheimer .Tratamiento .*Medicine* 14 Abril 2003. Volumen 08 - Número 101 p. 5441 – 5446.
- 52-Almaguer Melian W ; Bergado Rosado. J. Interacciones entre el hipocampo y la amígdala en proceso de plasticidad sináptica. Una clave para entender las relaciones entre motivación y memoria *psiquiatría noticias*. vol.4 nº 11 - Nov 2002.

- 53-William Almaguer, Vladimir Capdevila, Magaly Ramírez, Araceli Vallejo, Juan C. Rosillo, Jorge A. Bergado Stimulation of the basolateral amygdala improves the acquisition of a motor skill. Restorative Neurology and Neuroscience Volume 24, Number 2/2006.
- 54-W. Almaguer-Melian, A. Vallejo, M. Rodríguez, V. Capdevila, J.C. Rosillo-Martí, J.A. Bergado-Rosado. Estudio comparativo de la lesión bilateral de corteza entorrinal y de la fimbria fórnix. REV NEUROL 2003; 37:619-622.
- 55-R. Cruz, W. Almaguer-Melian, J.A. Bergado-Rosado El glutatión en la función cognitiva y la neurodegeneración. REV NEUROL 2003; 36:877-886.
- 56-W. Almaguer-Melian, J. Jas-García, L. Francis, I. Antúnez-Potashkina, J.A. Bergado-Rosado. Estudio comparativo de la lesión de fimbria-fórnix por aspiración y transección. REV NEUROL 1999; 29:704-709.
- 57-William Almaguer, Vladimir Capdevila, Magaly Ramírez, Araceli Vallejo, Juan C. Rosillo, Jorge A. Bergado. Post-training stimulation of the basolateral amygdala improves spatial learning in rats with lesion of the fimbria-fornix. Restorative Neurology and Neuroscience Issue: Volume 23, Number 1 / 2005.
- 58-Capdevila V. TTR “Influencias de la estimulación de la amígdala basolateral sobre los procesos de neuroplasticidad en la rata”. ISSCM 2005.
- 59-Entrevistas temáticas Profesor Yaakov Stern Circunvalación del hipocampo. Hipocampo.org <http://www.hipocampo.org/entrevistas/ystern.asp>.
- 60-Zimmermann M, Gardoni F, Di Luca M Revisión de las diferentes opciones para la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: tratamientos actualmente disponibles y posibilidades futuras. Drugs and Aging 22(Supl. 1):27-37, 2005