

# COHERENCIA CEREBRAL INTERHEMISFÉRICA MEDIANTE EL EEELECTROENCEFALOGRAMA CUANTITATIVO (EEGq) EN LA DEMENCIA DE ALZHEIMER.

Autores: Diana Rosa Rivero Odoardo<sup>1</sup>, Mabel Rosa Odoardo Aguilar<sup>2</sup>, Fernando Rivero Martínez<sup>3</sup>, Ángela Jacas Cabrera<sup>4</sup>, Merlin Verdecia Aguilar<sup>5</sup> Josué Felipe Reyes Fonseca<sup>6</sup>.

<sup>1</sup>Estudiante de segundo año de Medicina. Alumna ayudante de Neurología. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo.

<sup>2</sup>Especialista de segundo grado en Neurología. Máster en ciencias. Auxiliar.

<sup>3</sup>Especialista de segundo grado en Fisiología normal y patológica. Máster en ciencias. Auxiliar.

<sup>4</sup>Especialista de primer grado en Neurología. Instructor.

<sup>5</sup>Especialista de primer grado en Neurología. Máster en ciencias. Instructor.

<sup>6</sup>Residente de primer año de Neurología.

## Resumen:

**Introducción:** La coherencia interhemisférica cerebral constituye una de las medidas cruzadas del electroencefalograma cuantitativo (EEGq) representando un método no invasivo que nos permite el estudio de la conectividad cerebral anatómica entre regiones cerebrales específicas. La Enfermedad de Alzheimer es una entidad clínico-patológica de naturaleza degenerativa y evolución progresiva, caracterizada por deterioro cognitivo irreversible. **Objetivo:** Describir las alteraciones de la coherencia cerebral interhemisférica en la demencia de Alzheimer mediante el electroencefalograma cuantitativo. **Material y método:** Se realizó una revisión bibliográfica actualizada de artículos y textos referentes al estudio de la conectividad interhemisférica y sus variaciones en relación con la demencia. **Resultados:** Se abordaron aspectos relacionados con las alteraciones del EEGq dadas por el bajo nivel de coherencia existente entre las diferentes áreas de los hemisferios cerebrales en los pacientes con esta afección, relacionadas con el curso evolutivo de la misma. **Conclusiones:** El mapeo de la actividad eléctrica cortical con el análisis cuantitativo del EEG (qEEG) y otros estudios han intentado evidenciar la presencia de anomalías estructurales del sistema nervioso central en pacientes con demencia degenerativa.

**Palabras clave:** coherencia Interhemisférica, demencia.

## **Introducción:**

Una herramienta de investigación importante en el estudio de las demencias es el electroencefalograma. El electroencefalograma es el registro de la actividad eléctrica cerebral mediante electrodos colocados en el cuero cabelludo. Bajo el término mapeo cerebral se incluyen diversas técnicas cuantitativas que facilitan el análisis de los trazados electroencefalográficos una vez obtenidos. Estas técnicas realizadas por medio de computadoras colaboran en representar en esquemas tridimensionales la actividad eléctrica cerebral vinculándola con áreas anatómicas específicas. <sup>(1)</sup>

La expresión electroencefalografía cuantitativa o EEGq incluye desde la simple digitalización de la información para observarla en un monitor hasta la aplicación de complejos algoritmos matemáticos que permiten la detección de patrones compatibles con ciertas patologías. <sup>(2)</sup>

Siendo la electroencefalografía cuantitativa un estudio actualmente utilizado en la detección de organicidad y progresión de las demencias cuando el diagnóstico no ha podido definirse a través de otros medios se pueden analizar variables como la coherencia cerebral interhemisférica. <sup>(2)</sup>

La coherencia cerebral constituye una de las medidas cruzadas que incluye el EEG cuantitativo, representando un método no invasivo que nos permite el estudio de la conectividad cerebral anatómica entre regiones cerebrales específicas. Desde el punto de vista conceptual, se interpreta como el grado de sincronía entre dos o más regiones del cerebro respecto a sus valores de frecuencia, en una unidad de tiempo que nos permite explorar las alteraciones funcionales que se producen en las demencias, con la evaluación del comportamiento de la coherencia como medida cruzada en todo el espectro de frecuencias del EEGq, donde podemos obtener valores significativamente bajos de coherencia para regiones homólogas de ambos hemisferios cerebrales. El estudio de la coherencia durante el procesamiento mental (coherencia activada) pudiera aportar nuevos elementos al conocimiento de los trastornos funcionales observados en esta enfermedad. <sup>(3)</sup>

Es una variable electroencefalográfica que puede evaluarse entre los hemisferios (interhemisférica) y dentro del mismo hemisferio (intrahemisférica) siendo objeto del presente trabajo la coherencia interhemisférica. <sup>(3,4)</sup>

La demencia es un síndrome adquirido, causado por una disfunción cerebral caracterizado por un deterioro de la cognición y/o una alteración del comportamiento, patología que se ha transformado en uno de los principales problemas de salud a nivel mundial. El envejecimiento progresivo de la población constituye en principio un logro de todos los que

trabajan para favorecer las condiciones de calidad de vida de la población. Sin embargo, la mayor esperanza de vida en general, lleva asociado el incremento paulatino de algunas enfermedades entre las cuales se encuentran las demencias. <sup>(5)</sup>

Los trastornos de la memoria pueden sobrevenir en numerosas circunstancias. Un análisis preciso de éstas, de los trastornos asociados y de su repercusión es crucial para el diagnóstico. La valoración neurológica, es indispensable para distinguir los síndromes amnésicos puros de los trastornos cognitivos más globales y respecto a éstos determinar su etiología.

Desde finales del siglo XIX y durante el siglo XX existió un importante esfuerzo por describir las distintas enfermedades causantes de demencia. La primera distinción se realizó entre las demencias primarias y las secundarias. Hacia 1900 ya se habían individualizado la demencia senil, la arterioesclerótica (reblandecimiento cerebral por isquemia crónica), las demencias infecciosas, la demencia traumática y algunas de las subcorticales (por ejemplo, la enfermedad de Huntington). <sup>(5)</sup>

Hacia fines del siglo XVIII, los trastornos cognitivos ya habían sido claramente identificados, existía una excelente descripción semiológica de los principales síntomas y signos de estos trastornos y se identificó la existencia de un deterioro asociado a la edad, que se atribuía a una "rigidez" de las fibras nerviosas, aunque no se diferenciaban aún como entidades autónomas los trastornos cognitivos congénitos de los adquiridos.

El concepto actual de demencia se construyó entre la segunda mitad del siglo XIX y a principios del siglo XX bajo un paradigma cognitivo: las demencias consistirían sólo en trastornos irreversibles de las funciones intelectuales. Este paradigma inhibió el estudio de los trastornos no cognitivos de las demencias y el estudio de la interfase entre demencias y enfermedades psiquiátricas. <sup>(6)</sup>

Debido a la alta incidencia de la enfermedad tanto a nivel mundial como nacional, siendo las causas degenerativas el grupo prevalente y dentro de este la Enfermedad de Alzheimer consideramos constituye una necesidad profundizar en su estudio.

**Objetivo:** Describir las alteraciones de la coherencia cerebral interhemisférica en la demencia de Alzheimer mediante el electroencefalograma cuantitativo.

**Material y método:** Se realizó una revisión bibliográfica de documentos actualizados, artículos y textos referentes al estudio de la conectividad interhemisférica y sus variaciones en relación con la demencia. Se

emplearon métodos teóricos y empíricos. Se accedió por varios instrumentos de búsqueda de información tales como Medline e Hinari todos disponibles en Infomed e Internet. Se emplearon 19 artículos, (84 % de los últimos 5 años). El mayor contenido de la información científica revisada correspondió al idioma inglés. Los datos del estudio fueron obtenidos durante el periodo de septiembre hasta diciembre de 2019.

## **Desarrollo**

Las técnicas actuales de estudio del electroencefalograma (EEG) permiten la recogida simultánea de la actividad eléctrica desde múltiples regiones cerebrales. La composición de las frecuencias de los datos obtenidos en cada derivación puede determinarse a través del análisis espectral, y la covarianza de las energías espectrales entre dos o más derivaciones diferentes puede determinarse a través de la coherencia, que como se señaló anteriormente es una medida de la consistencia de fase entre estas derivaciones o lo que es lo mismo, su sincronía, ya sea durante el estado de reposo (coherencia no activada) o durante el procesamiento mental (coherencia activada).<sup>(7)</sup>

El estudio de la función cerebral se ha basado en la correlación clínico-patológica de una estructura nerviosa. En la actualidad, el conocimiento preciso de la anatomía cerebral nos ha permitido desarrollar un nuevo abordaje para entender el funcionamiento cerebral, basado en que el conocimiento de la estructura nos lleva a entender la función. En este sentido, la trayectoria y las terminaciones corticales de un fascículo nos permite entender mejor la función de esa conexión en el cerebro.<sup>(7,8)</sup>

Cuando tratamos de entender las funciones cognitivas más complejas esta dualidad estructura/función es de vital importancia. Las funciones cognitivas complejas no están relacionadas con una región cortical específica, sino que son el resultado de la activación de una red cortical dispersa por el cerebro.<sup>(8,9)</sup>

Desde el punto de vista estructural la coherencia está mediada por fibras de asociación corticocorticales cortas y largas, así como por fibras de asociación corticosubcorticales.<sup>(9)</sup>

Los fascículos de los hemisferios cerebrales se clasifican en tres categorías:<sup>(9,10)</sup>

### Fascículos asociativos (intrahemisféricas):

- Fibras asociativas cortas, también llamadas fibras en "U" o fibras arcuatas.
- Tractos asociativos largos se localizan profundos respecto a las fibras en "U" y conectan regiones cerebrales distantes. Los más importantes son el fascículo longitudinal superior (FLS), fascículo longitudinal inferior (FLI),

fascículo fronto-occipital inferior (FFOI), el fascículo uncinado (FU), y el cíngulo.

#### Fibras comisurales (interhemisféricas):

Son las siguientes: el cuerpo calloso; la comisura blanca anterior, la comisura blanca posterior, el fórnix, y la comisura habenular.

#### Fibras de proyección:

Las más importantes son las fibras de la vía cortico-espinal y las proyecciones tálamo-corticales. Las fibras de proyección son fibras ascendentes y descendentes que conexionan corteza cerebral y centros inferiores. <sup>(8,9, 10)</sup>

De manera particular, en los síndromes demenciales se ha observado la afectación de estos tipos de fibras. Así, por ejemplo, se ha comunicado la afectación de las fibras de asociación corticosubcortical y corticocorticales cortas en la demencia vascular, con una disminución significativa de los valores de coherencia entre las regiones corticales interconectadas por medio de estas fibras. Muchos autores se refieren a la coherencia mediada por fibras de asociación cortas como "coherencia visual", para diferenciarla de la "coherencia de fascículos", terminología empleada para designar la coherencia mediada por fibras de asociación largas. Igualmente, comunican la disminución de esta "coherencia de fascículos" en la EA. Específicamente, en los pacientes con EA, al compararse los valores de coherencia con los de ancianos normales, el análisis discriminante puede clasificar correctamente hasta al 75% en los pacientes. <sup>(10)</sup>

Desde un punto de vista práctico, la coherencia puede interpretarse como una forma de medir cuan semejantes son dos señales. Esta medición varía entre -1 y 1. En la práctica valores entre 0 y 1 indicarían una fuerte semejanza. La coherencia puede ser intercanal o intrahemisférica regional e interhemisférica. La coherencia intercanal: es la coherencia entre dos canales, esta se realiza a partir de cualquier segmento que se haya procesado. La coherencia interhemisférica es el análisis de la señal entre los hemisferios. Solamente un sustento neuro-anatómico puede servir de base a la elaboración de estas aproximaciones neurofisiológicas sobre la coherencia. <sup>(11,12)</sup>

Actualmente la demencia queda definida como una declinación progresiva de las funciones mentales originada por lesiones orgánicas del cerebro, que se presenta en individuos con estado de conciencia e inteligencia previamente normal. Es un síndrome caracterizado por la presencia de deterioro cognitivo persistente que interfiere con la capacidad del individuo para llevar a cabo sus actividades profesionales o sociales, siendo

independiente de la presencia de cambios en el nivel de conciencia (es decir, no ocurre debido a un estado confusional agudo o delirio), causado por muchas enfermedades y aunque a menudo tenga evolución lenta, progresiva e irreversible puede instalarse de manera aguda o subaguda y ser reversible con el tratamiento específico de la enfermedad que la causa, cuando este el mismo es disponible y administrado precozmente.<sup>(12,13)</sup>

El diagnóstico de certeza de un Síndrome Demencial es eminentemente clínico. En ningún caso puede afirmarse por estudios complementarios. En un síndrome tan complejo y de tan variadas causas que se requiere de una atención médica integral para su evaluación, mediante una historia clínica y exhaustivo examen físico neurológico, exploración del estado mental del paciente a través de estudios neuropsicológicos a fin de poder establecer si estos trastornos se clasifican como olvidos, amnesia, deterioro cognitivo o demencia. Esta evaluación puede resultar más sencilla si empleamos estudios de laboratorio clínico, inmunológicos, imagenológicos, electrofisiológicos y test psicométricos.<sup>(13)</sup>

En el siglo XX producto al crecimiento sostenido de la población 35 millones de personas sufren de demencia en todo el mundo y ocurren 4,6 millones de casos nuevos anualmente. Cifra con pronósticos de duplicarse cada 20 años, hasta alcanzar los 80 millones de personas con demencia en el año 2040.<sup>(14)</sup>

En América Latina se estima la cifra de personas con demencia en 1,8 millones, alcanzando la cifra de 4,1 millones para el 2020 y de 9,1 millones en el 2040. El incremento de personas con demencia entre los años 2000 y 2020 será de 120 % en América Latina, por lo que sobrepasará el de cualquier otra región del mundo. En Cuba, de acuerdo con el envejecimiento progresivo de la población, existen alrededor de 100 000 personas con demencia y se espera que esta cifra se duplique ya en el año 2020, con un predominio de la Enfermedad de Alzheimer, representando el 70% de las demencias de acuerdo estudios realizados, con una prevalencia de 9,3 y 7,2 por cada 100 adultos mayores de 65 años respectivamente, y un predominio en el sexo femenino.<sup>(14,15)</sup>

Las demencias neurodegenerativas se deben a una alteración del metabolismo proteico, con una falla de la degradación de las proteínas por el sistema ubiquitina-proteosómico, producción de péptidos, oligómeros de aminoácidos y acumulación de depósitos proteicos intracelulares. Por esta razón, estas enfermedades neurodegenerativas pueden ser conceptualizadas como proteinopatías. La interacción entre factores genéticos y ambientales propiciaría un metabolismo anormal de proteínas, produciéndose una acumulación de estos péptidos neurotóxicos.<sup>(7,9,15)</sup>

Las distintas redes neuronales o sistemas neuroanatómicos funcionalmente relacionados que justifican las actividades cognitivas y la regulación del comportamiento comparten características metabólicas y, por lo tanto, el tipo de vulnerabilidad a la acumulación de estos péptidos. Esto explicaría la correspondencia entre un determinado tipo de proteinopatía y el daño de un sistema neural específico, es decir, la distribución topográfica de las lesiones y, por consiguiente, las manifestaciones clínicas de la enfermedad. (7,9,15)

Fjell, A. M. et al, señalan que el decremento anual del volumen cerebral oscila en un 0.2-0.5% anual, el hipocampal disminuye su volumen un 0.8-2% anual y la corteza endorrinal un 0.3-2.4%. Además parece haber diferencias en los patrones de atrofia asociados con el envejecimiento (regiones frontales y cuerpo estriado) y a la EA (regiones mediales temporales y parietales). (16)

Muchos estudios han demostrado que la edad es un factor de riesgo tanto para el deterioro cognitivo leve (DCL) como para la demencia. Los genes juegan un papel importante, aunque lo es más claramente para la EA y la demencia fronto-temporal. (15,16)

La EA es una entidad clínico-patológica de naturaleza degenerativa y evolución progresiva, que se caracteriza clínicamente por deterioro cognitivo y demencia de inicio insidioso y neuropatológicamente por la presencia de ovillos neurofibrilares y placas neuríticas. (15,16)

Las causas de la EA no han sido descubiertas completamente. Existen tres principales hipótesis para explicar el fenómeno: el déficit de la acetilcolina, la acumulación de amiloide o tau y los trastornos metabólicos. (9,17)

#### *Hipótesis colinérgica.*

Reducción notable de acetiltransferasa de colina y la acetilcolina en hipocampo y neocorteza, pérdida de la capacidad sintética colinérgica atribuida a la ausencia de células en los núcleos basales del prosencéfalo en especial el núcleo basal de Meynert, donde se origina la mayor parte de las terminales nerviosas colinérgicas de la neocorteza. El encéfalo de los pacientes con EA también muestra pérdida de neuronas monoaminérgicas, además de las colinérgicas y disminución de las funciones noradrenérgicas, gabaérgicas y serotoninérgicas en la neocorteza afectada. (9,17)

Así mismo se reduce la concentración de aminoácidos transmisores, en particular glutamato en las áreas cortical y subcortical. (9,17)

#### *Hipótesis Proteína Beta Amiloide ( $A\beta$ )* (6, 9,,19)

Esta hipótesis se ha relacionado con el acumulo anómalo de la proteína beta-amiloide (también llamada amiloide  $A\beta$ ) y tau en el cerebro de los

pacientes con EA. En una minoría de pacientes, la enfermedad se produce por la aparición de mutaciones en los genes PSEN1, PSEN2 y en el gen de la APP, localizado en el cromosoma 21. En este último caso la enfermedad aparece clásicamente en personas con el síndrome de Down (trisomía en el cromosoma 21), casi universalmente en los 40 años de vida y se transmite de padres a hijos, por lo que existen, habitualmente, antecedentes familiares de EA en los pacientes que desarrollan la enfermedad en edades precoces.

El incremento de los valores Abeta42 conduce a la agregación de amiloide y a continuación toxicidad neuronal, el depósito difuso de Abeta42 precede a la formación de neurofibrillas y placas mejor definidas. La proteína Abeta es una porción pequeña de una entidad grande el precursor de la proteína amiloide (APP), que normalmente está unida a membranas neuronales. La proteína de Abeta se segmenta de APP por la acción de secretasas llamadas Alfa, Beta y Gamma. La segmentación secuencial por alfa y después por gamma produce fragmentos muy pequeños que no son tóxicos para las neuronas. Sin embargo la segmentación secuencial por beta y después por gamma da por resultado un producto de 40 aminoácidos Abeta40 y una forma más larga de 42 aminoácidos Abeta42, toxica en varios modelos de EA y critica su relación con Abeta40 para la toxicidad neuronal del amiloide.<sup>(9,18,19)</sup>

Aspectos Genéticos. <sup>(6,7,18)</sup>

Gen defectuoso que codifica para una proteína precursora de amiloide APP errante y que se localiza en una región del cromosoma 21, cerca del gen de Amiloide Beta ,lo cual también explica las alteraciones de EA características del cerebro de casi todos los pacientes con Trisomía 21 Se ha encontrado también que la Apolipoproteina E, es un regulador del metabolismo de los lípidos con afinidad por la Abeta en las placas de Alzheimer siendo otro marcador genético que solo modifica el riesgo de adquirir la enfermedad.

Siendo la electroencefalografía cuantitativa un estudio actualmente utilizado en la detección de organicidad y progresión de las demencias cuando el diagnóstico no ha podido definirse a través de otros medios se pueden analizar variables como la "Coherencia cerebral" y el "Poder absoluto" entre otras.

Producto a la necesidad de tener algún acercamiento a la posible prevención o evolución de la demencia como una afección relacionada con el envejecimiento o su aparición prematura relacionada con la genética individual de cada persona, o por la influencia de diversas noxas, consideramos el estudio de las alteraciones electroencefalográficas cuantitativas existentes en la coherencia interhemisférica de los pacientes con demencia de posible etiología degenerativa nos permitirá caracterizar

electroencefalográficamente a estos pacientes, y así acercarnos al estudio de los mecanismos que regulan la génesis y mantenimiento de la actividad eléctrica cortical, lo que pudiera constituir, una herramienta para sentar las bases del tratamiento. <sup>(6,7,18)</sup>

En el momento actual, se acepta que las funciones cognitivas complejas no están relacionadas con una región cortical específica, sino que son el resultado de la activación de una red cortical dispersa por el cerebro. Con frecuencia estas áreas están alejadas unas de otras, estando conectadas por fascículos asociativos largos. Por tanto, el conocimiento de la organización de estas vías nerviosas es esencial para entender las funciones cognitivas más complejas como el lenguaje y la memoria. El conocimiento de la anatomía de las conexiones cerebrales nos permite entender su función.

Las lesiones en la sustancia blanca producen secuelas más graves que las lesiones de la corteza cerebral. El concepto de "síndrome de desconexión" fue introducido en el siglo XIX y después fue re-elaborado en el siglo XX. <sup>(6, 18)</sup>

Este concepto se refiere a una lesión de la sustancia blanca cerebral lo que causa alteraciones en funciones cognitivas superiores. Una explicación sencilla del concepto de síndrome de desconexión parte de dos regiones corticales A y B, cada una especializada en una función concreta. En el síndrome de desconexión hay una lesión en la conexión entre ambas áreas, por tanto la función que cada una de las regiones desempeña de forma individual está intacta, y la función dañada es aquella que realizan de forma conjunta. <sup>(7,19)</sup>

Cursi et al demostraron en su estudio de EEGq y coherencia en la EA que el grupo de pacientes con una disminución significativa de la coherencia en particular en las regiones temporo-parieto-occipitales correspondían clínicamente con un deterioro cognitivo más severo.

Estas regiones podrían reflejar los cambios fisiopatológicos diferentes: alteraciones en la integridad del cuerpo calloso y alteraciones en las vías reverberantes tálamo-cortico-talámicas que son la base anatómica o estructural de la coherencia Interhemisférica. <sup>(6, 18,19)</sup>

## **Conclusiones**

El mapeo de la actividad eléctrica cortical con el análisis cuantitativo del EEG (EEGq) y otros estudios han intentado evidenciar la presencia de anomalías estructurales del sistema nervioso central en pacientes con demencia degenerativa.

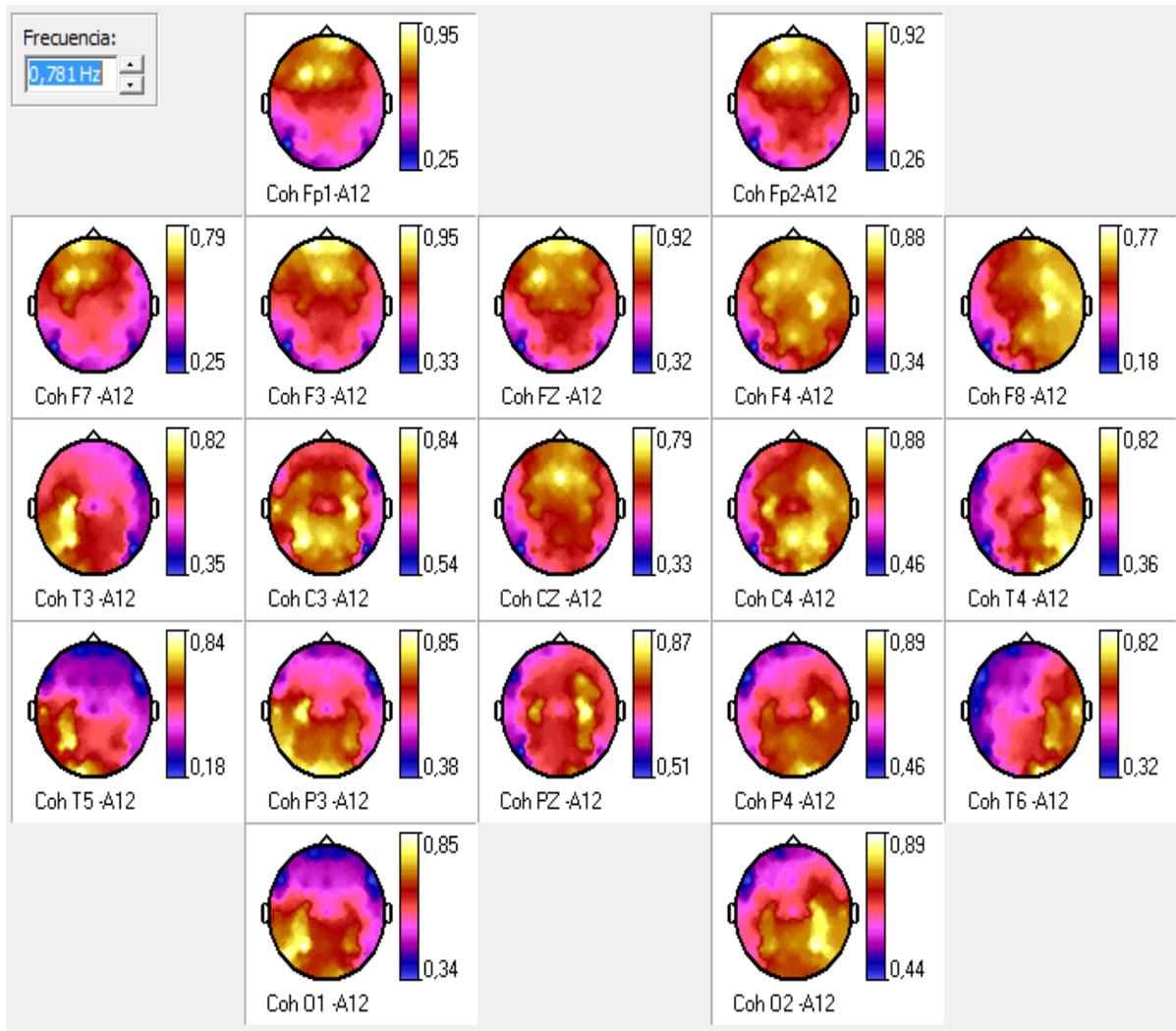
Es necesario continuar explorando la utilidad real de la técnica, examinar sus características operativas frente al estudio convencional y frente a otras opciones diagnósticas, sus implicaciones económicas y principalmente su potencial utilidad en el seguimiento de los pacientes.

## Referencias bibliográficas

1. Cantero-Lorente, JL. Valor clínico de la coherencia EEG como índice electrofisiológico de conectividad cortico-cortical durante el sueño. Revista de Neurología 2000; 31:442-454. DOI <https://doi.org/10.33588/rn.3105.99472>
2. Ropper A, Samuels M, Klein J Adams & Victor's. Principles of Neurology 10<sup>th</sup> ed. Ciudad de México. 2017.
3. Maestú F, Pereda E, Del Pozo F. Conectividad Funcional y Anatómica en el Cerebro Humano. Elsevier 2015.
4. Saunders A, Kirk IJ, Waldie KE. Hemispheric Coherence in ASD with and without Comorbid ADHD and Anxiety School of Psychology. BioMed Research International 2016;2016:12.
5. Mayo Clinic. Enfermedad de Alzheimer. Síntomas y causas. 5 feb 2019. <https://www.mayoclinic.org>es-es>
6. Vilalta ME, Moreno Frías SM. Conectoma. Una nueva visión del cerebro y los trastornos psiquiátricos. Ciencia cognitiva, 2015;9 (1) 1-4.
7. Cuesta Prieto P. Perfiles biomagnéticos de la actividad en reposo cerebral en las fases preclínica y prodómica de la Enfermedad de Alzheimer. Influencia del alelo APOE- $\epsilon$ 4 y de la acumulación DE  $\beta$  AMILOIDE. Madrid, 2015.
8. Carlos Novo, y cols . Mapeo electroencefalográfico y neurofeedback en: Aproximaciones al estudio de la neurociencia del comportamiento (pp371-412. Edic 1 Chapter:XIII (acceso feb. 2018)
9. Prieto PC. Biomagnetic profiles of brain's resting state activity in the preclinical and prodromal stages of the Alzheimer's Disease. Influence of APOE- $\epsilon$ 4 allele and  $\beta$ -amyloid accumulation [Tesis Doctoral] Madrid. Universidad Complutense de Madrid, 2015.
10. Brettschneider J, Tredici K, Del L, M.-YV, Trojanowski JQ. Spreading of pathology in neurodegenerative diseases: a focus on human studies. Nat Rev Neurosci. 2015; 16: 109-20.
11. Musiek ES, Holtzman DM. Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space and "wingmen". Nat Neurosci: 2015; 18:800-6.
12. Jansen WJ. Prevalence of Cerebral Amyloid Pathology in Persons Without Dementia: A Meta-analysis. JAMA Neurol 2015;313:1924-38.
13. Baker M. First results from psychology's largest reproducibility test. Nature. 2015.
14. Anuario Estadístico de Salud. MINSAP: La Habana, 2017.
15. Llamas - Velasco S, Lorente- Ayuso L, y col. Versiones en español del Minimal State Examination (MMSE). Cuestiones para uso en la práctica clínica. Rev. Neurol 2015;61 363-71.
16. Fjell AM, 2239-47. Critical ages in the life course of the adult brain nonlinear subcortical aging. Neurobiol Aging. 2013;34:2239-47.

17. Ciudad A Diabetes Mellitus and Alzheimer's disease: an unforgettable relation Departamento de Endocrinología y Nutrición. Elsevier 2016 1575-0922.
18. Fornito A, et al. The connectomics of brain disorders. Nat Rev Neurosci. 2015; 16:159-72.
19. Oscar Javier Rodríguez Riveros. Neuroanatomía funcional. Primera edición Bogotá DC. Fundación Universitaria del Área Andina, 2017.  
<http://www.areandina.edu.co>

**Anexo 1: Alteraciones de la Coherencia cerebral Interhemisférica en un paciente con Enfermedad de Alzheimer.**



**Laboratorio de Neurofisiología Clínica  
Centro Médico Ambulatorio  
Hospital Provincial Universitario  
"Carlos Manuel de Céspedes"**