

El CIREN y la nueva neurología

Jorge Alberto Bergado Rosado¹, María Luisa Rodríguez Cordero²

¹Doctor en Ciencias. Profesor Titular, Investigador Titular. Neurofisiólogo. Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm. Montería. Córdoba, Colombia

²Especialista en Gestión Documental. Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana, Cuba

Recibido: 1.12.17 Aceptado: 20.12.17 Publicado: 18.12.17

Correspondencia: Dr. C. Jorge Alberto Bergado Rosado. Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm. Montería. Córdoba, Colombia. Correo electrónico: jorgebergado@yahoo.com

Cómo citar este artículo (Estilo NLM): Bergado Rosado JA, Rodríguez Cordero ML. El CIREN y la nueva neurología. Rev Cubana Neurol Neurocir. [Internet] 2017 [citado día, mes y año];7(1):66-80. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu>

© 2017 Sociedad Cubana de Neurología y Neurocirugía – Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía

www.sld.cu/sitios/neurocuba – www.revneuro.sld.cu

Editor: Dr. P. L. Rodríguez García

RESUMEN

Introducción: Con la creación en 1989 del CIREN, Cuba entró en la nueva era de la neurología. Durante la segunda mitad del siglo XX los conceptos de la neurociencia evolucionaron del estatismo a un sistema adaptable y cambiante, moldeado por la experiencia, a través de la propiedad de plasticidad neuronal. El objetivo del trabajo es presentar los logros más relevantes de este esfuerzo de investigación en esta institución.

Desarrollo: Además de la atención de pacientes cubanos y extranjeros, se ha desarrollado una intensa investigación sobre todas las herramientas potenciales que podrían servir para recuperar o restaurar la función nerviosa afectada por traumatismos o enfermedad. El paso inicial fue el trasplante neural de células dopaminérgicas a pacientes parkinsonianos. Otras intervenciones de la neurocirugía funcional o resectiva también se intentaron para trastornos del movimiento o epilepsia. La investigación básica ha contribuido a confirmar los beneficios esperados para tratar con éxito los trastornos degenerativos, y los programas de neurorrehabilitación diseñados tratan de inducir un entorno promotor de la plasticidad para maximizar la recuperación.

Conclusiones: La investigación en el CIREN ocupa un lugar privilegiado. Algunos resultados han traído nuevos tratamientos clínicos y quirúrgicos. Otros, principalmente los de investigación básica, aún no han encontrado una traducción terapéutica. Pero todos han contribuido en gran medida a dar forma al perfil único de esta institución cubana. La manera de avanzar en los pasos firmes hacia ese objetivo, es el camino de una ciencia sólida y de alto nivel.

Palabras clave. Cuba. Historia. Neurocirugía Funcional. Neurología Restaurativa. Neurorrehabilitación. Plasticidad Neural.

CIREN and new neurology

ABSTRACT

Introduction: With the creation in 1989 of CIREN, Cuba entered the new era of neurology. During the second half of the twentieth century the concepts of neuroscience evolved from statist to an adaptable and changing system, shaped by experience, through the property of neuronal plasticity. The objective of the work is to present the most relevant achievements of this research effort in this institution.

Development: In addition to the care of Cuban and foreign patients, an intense research has been developed on all the potential tools that could be used to recover or restore nerve function affected by trauma or disease. The initial step was the neural transplantation of dopaminergic cells to parkinsonian patients. Other interventions of functional or resective neurosurgery were also tried for movement disorders or epilepsy. Basic research has helped to confirm benefits expected to successfully treat degenerative disorders, and neurorehabilitation programs designed to induce a plasticity promoting environment to maximize recovery.

Conclusions: Research at CIREN occupies a privileged place in the interests of the institution. Some results have brought new clinical and surgical treatments. Others, mainly those of basic research, have not yet found a therapeutic translation. But all have contributed greatly to shaping the unique profile of this Cuban institution. The way to advance in the firm steps towards that goal is the trend of a solid and high level science.

Keywords. Cuba. Functional Neurosurgery. History. Neural Plasticity. Restorative Neurology.

INTRODUCCIÓN

En el año 1989 se celebró en La Habana el evento internacional “Neurociencia 89”. Aprovechando la presencia en la ciudad de un gran número de

neurocientíficos extranjeros, el 26 de febrero, el Líder de la Revolución cubana Fidel Castro Ruz inauguró oficialmente lo que entonces se llamó el Centro Iberoamericano de Trasplante y Regeneración del Sistema Nervioso (**Figura 1**). Un



Figura 1. Inauguración del CIREN el 26 de febrero de 1989 por el Líder de la Revolución cubana Fidel Castro Ruz.

nombre largo que los cubanos acortaron rápidamente y, aunque el nombre fue cambiado a Centro Internacional de Restauración Neurológica pocos años más tarde (CIREN), muchas personas todavía lo llaman brevemente “Neurotrasplante”.

El cambio del nombre era apropiado, porque reconocía que la atención prestada era más que neurocirugía. También le atribuye más adecuadamente a una nueva rama de la neurología, nacida como resultado de la evolución de las neurociencias durante el siglo XX: la Neurología Restaurativa.

Aunque la primera mitad del siglo estuvo dominada por una visión estática e irreparable del sistema nervioso se desarrolló un nuevo concepto, basado en evidencias, que demuestra que la naturaleza misma del sistema no es el estatismo sino el cambio. Cambio para el desarrollo, cambio para la adaptación, cambio para la reparación. La plasticidad neuronal es la nueva forma de entender el cerebro como el resultado nunca terminado de la interacción entre los genes y la experiencia.

La Neurología Restaurativa se basa en la plasticidad neural y utiliza diferentes estrategias y herramientas con el objetivo de recuperar las funciones neuronales pérdidas o afectadas por traumatismos, degeneración o enfermedades vasculares, dejando a los pacientes que sobreviven con alteraciones permanentes.

El CIREN se ha desarrollado en los 28 años de existencia como uno de los centros líderes en esta nueva disciplina, con el objetivo de promover la recuperación de las funciones afectadas mediante

una combinación de enfoques. Más de 90 000 pacientes han sido atendidos (1989-2016), pero además de la atención médica intensiva de estos pacientes, también ha dedicado un gran esfuerzo a la ciencia, tanto básica como aplicada. El presente artículo presentará los logros más relevantes de este esfuerzo de investigación.

AÑADIR O SUSTRAR: LA ARITMÉTICA DE LA NEUROCIRUGÍA RESTAURATIVA

La lógica para perseguir una recuperación de los síntomas de la enfermedad de Parkinson (EP) a través del trasplante fue, y sigue siendo, clara y simple. Una vez que la privación de dopamina en los ganglios basales debido a la muerte de las células nigrales se identificó como causa principal de los trastornos motores, el objetivo del trasplante fue recuperar la función mediante la sustitución de las células perdidas. La primera fuente utilizada fue la médula suprarrenal. Las células adrenérgicas de esta glándula son de origen neural, y cuando se colocan dentro del cerebro, estas células desarrollan un fenotipo neural y producen dopamina.

Los intentos pioneros de Björklund y su grupo en Suecia, fueron replicados por otros, y ya en 1987, un grupo entusiasta, con la valiosa ayuda de los doctores Madrazo y Drucker-Collin de México, realizaron el primer trasplante en un paciente parkinsoniano cubano. El resultado replicó bastante bien los informes anteriores y las alentadoras mejoras en la condición motora del paciente constituyeron un fuerte argumento a la necesidad de crear un centro dedicado enteramente a investigar nuevas formas de regenerar el sistema nervioso (1). La idea fue bien recibida por las autoridades cubanas, en particular por el presidente Fidel Castro. Su apoyo entusiasta a la creación de esta nueva institución le otorgó el merecido reconocimiento como fundador de CIREN.

A pesar de los resultados alentadores, varios problemas provocaron la búsqueda de una fuente celular diferente para el trasplante. En un esfuerzo por mejorar los resultados, se introdujeron suspensiones celulares obtenidas de la región mesencefálica de los fetos humanos resultantes de interrupciones de embarazos terapéuticos obligatorios. Los resultados fueron nuevamente positivos, pero no abolieron totalmente los síntomas (1). Además, la mortalidad de las células trasplantadas era todavía muy alta, y no estaban disponibles nuevas fuentes para más células. Esto, junto con cuestiones prácticas y éticas, condujo a un “enfriamiento” progresivo del entusiasmo inicial por los procedimientos de trasplante.

Las células situadas en los diferentes núcleos de los ganglios basales constituyen un circuito complejo que equilibra la excitación y la inhibición permitiendo el refuerzo de la corteza motora para movimientos intencionales, pero bloqueando también movimientos no deseados y desorganizados. Si uno de los componentes está ausente debido a la degeneración, los movimientos intencionales son difíciles de iniciar (como en la EP) o los movimientos indeseados aparecen incontrolablemente (como en la corea de Huntington). Todo el circuito se sale de control e interrumpirlo en algún punto podría reducir las limitaciones motoras. La idea de obtener mejoras a través de la lesión puede parecer extraña a primera vista, pero los resultados proporcionaron bases sólidas para el desarrollo de la neurocirugía funcional para tratar los trastornos motores.

La introducción de la neurocirugía funcional en el CIREN (**Figura 2**) contó con la amable guía del Profesor Chihiro Oyhe, un experto japonés en talamotomías. En ese momento, los avances técnicos permitieron el uso de técnicas estereotácticas mínimamente invasivas y una localización más precisa de las estructuras, combinando la planificación quirúrgica preoperatoria con las imágenes cerebrales, el registro transoperatorio del potencial evocado (2) y la actividad neural multiunitaria que se introdujeron por primera vez en nuestra institución para este procedimiento (1).

Los blancos iniciales fueron el núcleo *ventralis intermedius* en el tálamo y el globo pálido (3,4) con buenos resultados controlando el temblor después de la talamotomía; mientras que las palidotomías fueron altamente eficaces para aliviar la hipocinesia y las discinesias inducidas por levodopa, las que se correlacionaron bien con los cambios en los potenciales motores corticales (5). Sin embargo, los resultados atractivos obtenidos en un modelo de primates de la EP centraron la atención en un objetivo posiblemente más eficaz: el núcleo subtalámico.

La primera operación de subtalamotomía para el tratamiento de la EP se realizó en el CIREN en 1995, con el valioso asesoramiento de nuestro fiel amigo el Profesor José Ángel Obeso Inchausti, neurólogo y neurofisiólogo, y un grupo de reconocidos expertos internacionales (6). La experiencia adquirida anteriormente permitió una mejor localización del núcleo subtalámico (7,8) lo que sin duda ha contribuido a reducir las complicaciones como los movimientos balísticos observados en monos subtalamotomizados. En una primera serie se utilizó una lesión unilateral en el núcleo subtalámico dorsolateral con excelentes resultados después de tres años de seguimiento (9).



Figura 2 A y B. Neurocirugía funcional en los trastornos del movimiento.

En una segunda serie, las lesiones bilaterales (inicialmente en dos tiempos quirúrgicos separados) del núcleo se probaron con mejores resultados en términos de control de los síntomas, reducción de la medicación y progresión de la enfermedad (10).

Hasta mayo del 2016 se han realizado 129 talamotomías, 523 palidotomías y 400 subtalamotomías (1052 en total) con buenos resultados, mejoría significativa en el control de los síntomas y la calidad de vida de los pacientes (11-13). También se investigaron las deficiencias no motoras en la EP (15-18) y el impacto psicológico del tratamiento quirúrgico (18,19), así como profundizado en la comprensión de los primeros síntomas parkinsonianos (20) y las consecuencias a largo plazo del tratamiento con levodopa (21).

La reputación bien merecida del CIREN en el tratamiento de los trastornos del movimiento permitió a los expertos de nuestra institución haber contribuido a la validación de escalas internacionales para evaluar la EP (22-25). Se elaboró también una guía basada en evidencias

para el tratamiento del Parkinson dirigida al sistema nacional de salud (26).

El apoyo tecnológico para la focalización precisa de estructuras cerebrales profundas nos lleva al desarrollo de un sistema integrado, constituido por un marco estereotáctico, un sistema de procesamiento de imágenes y de planificación quirúrgica (STASSIS) (27-29) y un registro de actividad multiunitaria e integrada (NDRS) con un impacto directo en la eficacia de los procedimientos, la reducción del tiempo quirúrgico y las complicaciones asociadas (30-34). El Sistema Estereoflex, una empresa conjunta con el Centro de Inmunoensayo, ha sido introducido en el país y exportado a hospitales en Chile y Argentina. El sistema NDRS (Figura 3) también se utiliza en un hospital de España y lleva el marcado CE (Conformidad Europea).

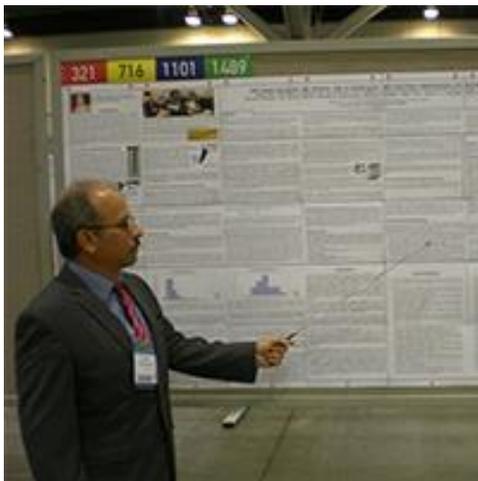


Figura 3. El NDRS ocupa un lugar importante en la Cirugía Ablativa. El Dr.C. Juan Teijeiro participó como especialista del CIREN en el Congreso de la Sociedad Científica Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento en la ciudad de Vancouver, Canadá (4-6 de junio del 2017). Fuente: www.ciren.cu

Simultáneamente, se hicieron esfuerzos, utilizando un modelo de rata de la EP, para encontrar nuevas formas de tratamiento o para perfeccionar las que estaban en uso. El modelo empleado induce una lesión unilateral de la sustancia negra por la inyección de una neurotoxina (6-hidroxi-dopamina) en el cuerpo estriado o en la propia sustancia negra. La degeneración de las células dopaminérgicas sólo en un hemisferio provoca un desequilibrio que puede evidenciarse cuando la actividad motora se incrementa mediante fármacos como la anfetamina. La movilidad aumentada no es simétrica, haciendo que la rata se mueva en círculos. Cualquier tratamiento capaz de reducir la conducta de giro del animal se considera, por lo

tanto, como un candidato potencial para tratar la afección (Figura 4).



Figura 4. Modelos animales de enfermedades.

La correlación entre la conducta de giro y la extensión de la privación dopaminérgica fue confirmada tempranamente por los investigadores del CIREN (35). Utilizando este enfoque, los investigadores básicos del CIREN confirmaron los resultados anteriores de otros grupos que informaron un beneficio tras el trasplante intrastriatal de células mesencefálicas fetales (36), así como para mejorar la disfunción motora asociada al envejecimiento (37,38).

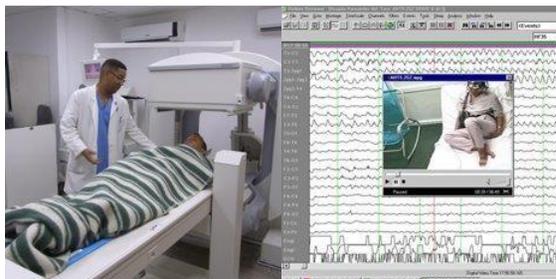
La evaluación de nuevos objetivos potenciales, como el globo pálido (39), la sustancia negra parte reticulada (40,41), o el núcleo subtalámico (42), junto con la evaluación de otras fuentes de células candidatas para el trasplante (43) fueron también explorados con este modelo. El modelo también contribuyó a proporcionar ideas sobre el papel de los desequilibrios redox en el desarrollo de los trastornos del movimiento (44-49) otras disfunciones neuronales relacionadas con la edad (50-53) y el desarrollo de discinesias después de un tratamiento a largo plazo con levodopa (54). Importantes contribuciones experimentales a la fisiopatología de los trastornos del movimiento han sido los estudios que muestran la relevancia y el mecanismo de una función alterada del núcleo pedunculopontino (55-61).

También se desarrolló un modelo de corea de Huntington en ratas utilizando ácido quinolínico para la lesión del estriado (62), que se utilizó posteriormente para evaluar el uso del trasplante de células madre de médula ósea para el tratamiento de esta afección. El grupo de cultivo celular también

participó en los esfuerzos para aumentar la disponibilidad de células mesencefálicas para el trasplante a través de la hibernación (63,64), pero esta técnica de preservación nunca se aplicó en la práctica clínica debido a la interrupción de los programas de trasplante.

La neurocirugía resectiva tiene otro importante campo de aplicación en Neurología Restaurativa. La epilepsia es una enfermedad neurológica altamente prevalente. En muchos casos, las convulsiones pueden ser manejadas con fármacos, pero del 20-40 % de los pacientes epilépticos no encuentran alivio incluso después de la politerapia. La epilepsia se caracteriza por la predisposición permanente del cerebro para generar crisis epilépticas. La localización y resección de la zona epileptogénica son la razón de ser del tratamiento quirúrgico de los pacientes con epilepsias resistentes a fármacos. Un equipo multidisciplinario fue entrenado en el Instituto Neurológico de Montreal, pionero en cirugía para la epilepsia, para introducir esta técnica en el CIREN.

Un elemento clave para el éxito de esta cirugía es la ubicación precisa de la zona epileptógena. Primero, para garantizar la resección completa del tejido anormal y segundo, para evitar dañar las áreas adyacentes funcionalmente relevantes. La apertura de una unidad de video-EEG fue, por lo tanto, un paso clave. Los pacientes pasan varios días en esta unidad donde se monitorean de forma continua y simultáneamente la conducta (video) y la actividad eléctrica del cerebro (EEG). Los cambios eléctricos anticipan la iniciación de una convulsión y el registro multielectrodo de las ondas cerebrales sobre la superficie del cuero cabelludo permite identificar el foco, donde se observa en primer lugar la actividad epileptiforme (**Figuras 5 y 6**).



Figuras 5 y 6. Abordaje multidisciplinario de las epilepsias farmacorresistentes, SPECT cerebral y video EEG.

La combinación de video-EEG y tomografía eléctrica cerebral con estudios anatómicos (RM o TAC) y funcionales (RMf, espectroscopía por RMN y SPECT) (65-70), junto con una precisa evaluación prequirúrgica neurológica y neuropsicológica (71), complementada por la electrocorticografía

transoperatoria (72) garantizó el éxito a la primera serie de cirugías realizadas en el CIREN en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.

El seguimiento a largo plazo ha demostrado la mejoría significativa de la condición neurológica y la calidad de vida en la mayoría de los pacientes operados (73), al margen de los efectos subclínicos demostrados sobre la función de los sistemas auditivo y visual (74-77).

Los estudios histopatológicos, bioquímicos e inmunológicos del tejido resecado han proporcionado nuevas evidencias sobre un posible papel de las reacciones inmunitarias en el origen del mal funcionamiento del tejido neural epiléptico (78-84).

El CIREN ha proporcionado la tecnología y la capacitación para la extensión de este procedimiento a otras instituciones de salud en Cuba, mientras que actualmente está involucrado en un nuevo proyecto para probar la efectividad de la cirugía para focos ubicados en áreas extratemporales del cerebro. También se ha publicado una guía completa para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia fármacorresistente (85).

NEURORREHABILITACIÓN Y EL CEREBRO PLÁSTICO

El concepto del sistema nervioso como sistema plástico, un cerebro que se está constantemente remodelando bajo las demandas de la experiencia, es dominante hoy en la neurociencia.

Durante la segunda mitad del siglo, la evidencia comenzó a acumularse indicando que el sistema está cambiando constantemente en respuesta a las demandas ambientales. Aunque los primeros pasos del desarrollo neural son guiados principalmente por factores genéticos, el proceso está lejos de ser perfecto. Una remodelación extensa, principalmente en forma de muerte neuronal, ocurre durante las fases tardías del desarrollo prenatal y no termina al nacer. Durante el desarrollo postnatal temprano se produce un refinamiento de las conexiones sinápticas impulsado por la experiencia, la llamada plasticidad expectante de la experiencia. Durante el resto de nuestras vidas, la experiencia individual determinará el desarrollo de nuestro conocimiento, habilidades, sentimientos y los muchos rasgos psicológicos que definen nuestra personalidad.

La plasticidad dependiente de la experiencia, en forma de modificaciones en la fuerza sináptica (como la potenciación sináptica a largo plazo o la depresión: LTP o LTD), la regeneración axonal (en el PNS) o colateralización (en el SNC), la formación de nuevas sinapsis e incluso el nacimiento de nuevas neuronas, son los mecanismos a través de

los cuales adquirimos información, desarrollamos habilidades motoras y mentales y nos recuperamos después de la lesión (86). La plasticidad neuronal ha sido, tal vez, la contribución más influyente de la neurociencia básica a la neurología actual.

La Neurología Restaurativa es una nueva rama que define un futuro lleno de esperanza para las especialidades clínicas y quirúrgicas dedicadas a las enfermedades del sistema nervioso. La posible contribución de un programa de rehabilitación para una recuperación más completa de los pacientes trasplantados fue tempranamente reconocida en los primeros años de CIREN. Paralelamente, la demanda de atención en el CIREN estaba creciendo rápidamente, tanto de pacientes de origen nacional como de otros países, con diferentes tipos de enfermedades neurales, desde trastornos del movimiento hasta enfermedades cerebrovasculares, parálisis cerebral y otros. Esta demanda fue una presión importante que impulsó la rápida extensión de la lista de secuelas a tratar.

Un grupo de entusiastas graduados en cultura física y maestros de educación especial se unió al equipo. La interacción en equipo de neurólogos, clínicos, enfermeras, psicólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales y del lenguaje, combinada con la experiencia adquirida permitió el

desarrollo y perfeccionamiento de programas de rehabilitación para la mayoría de las deficiencias neurológicas (con pocas excepciones). Estos programas comparten una serie de comunidades que, de manera muy distintiva, caracterizan y distinguen a CIREN de otras instalaciones de rehabilitación. Es una práctica común para los neurólogos remitir a los pacientes con secuelas a las instalaciones de rehabilitación, donde serán atendidos bajo la guía de especialistas en medicina física. En el CIREN todo el proceso está guiado por los neurólogos. Una vez confirmado o establecido el diagnóstico, se diseña un plan personalizado con objetivos definidos para cada paciente, y este plan se verifica diariamente en las visitas matutinas de todo el equipo (Figura 7).

La rehabilitación se practica seis horas al día (tres horas los sábados) en ciclos de cuatro semanas. El primer ciclo se organiza en dos fases. La primera fase tiene como objetivo mejorar la capacidad de trabajo de los pacientes, la segunda persigue la formación de habilidades específicas para la marcha o las transferencias, las actividades de la vida diaria, el lenguaje y la cognición, entre otros (87,88). Métodos originales, aprovechando también los sistemas internacionales y las nuevas tecnologías han estado en desarrollo desde



Figura 7. Neurorrehabilitación multifactorial intensiva como parte del Programa de Restauración Neurológica. Fotos de atención en la Clínica de lesiones estáticas encefálicas del adulto; Neuropediatría; Enfermedades raquímedulares, neuromusculares y esclerosis múltiple; Trastornos del movimiento y neurodegeneraciones. Fuente: www.ciren.cu

entonces (89-91). También se ha producido un número importante de libros y manuales para educar a pacientes y familiares sobre cómo entender la enfermedad y cómo hacer frente a las actividades terapéuticas y de la vida diaria (92-97).

Resulta muy difícil, en las condiciones de Cuba, desarrollar estudios doble ciego controlados con placebo para evaluar la eficacia de estos programas. Las razones son varias, algunas evidentes, no se puede falsear la rehabilitación; algunas éticas: los pacientes vienen a nosotros para recibir el tratamiento real. Incluso los pacientes extranjeros pagan por ello. Sin embargo, se han hecho esfuerzos para verificar la eficacia del enfoque.

En una serie de 80 pacientes que sufrían secuelas de una enfermedad cerebrovascular se utilizaron diferentes escalas para medir la tolerancia al tratamiento, así como el estado neurológico y funcional. Los resultados muestran una excelente tolerancia con sólo cuatro eventos adversos no relacionados con el tratamiento y mejoras significativas, tanto en la Escala Escandinávica de Ictus, como en el Índice de Barthel después de un ciclo de tratamiento. No es sorprendente que en un subgrupo de 27 pacientes que tomaron un segundo ciclo, las mejoras en ambas escalas superan en más del doble las que se produjeron después del primer ciclo. Más prometedor aún, no se encontró correlación negativa entre las mejoras en ambas escalas con variables independientes como la edad, el sexo y el tiempo de evolución después de la enfermedad cerebrovascular. Tal vez no es sorprendente que las mayores mejoras se observaron en los pacientes que muestran una peor condición inicial (98). La contribución de los mecanismos de plasticidad neural en estos resultados es sugerida por un estudio que muestra una remodelación y expansión en el área de la mano de la corteza motora en el hemisferio afectado después de un ciclo de tratamiento en un grupo separado de pacientes (70,99).

La plasticidad neuronal es reconocida como una de las principales herramientas de la Neurología Restaurativa. Sin embargo, ¿cómo estimular la plasticidad en la dirección deseada para promover la recuperación y evitar desarrollos maladaptativos? todavía exigirá mucha investigación.

Es bien sabido que los factores afectivos, como la motivación, juegan un papel importante en el éxito de las terapias restauradoras. Los pacientes que sufren de secuelas a largo plazo de la enfermedad neurológica tienden a estar deprimidos y sin esperanza (100) ¿Podría esto afectar su capacidad de recuperación? ¿O viceversa?

En un esfuerzo por comprender las bases fisiológicas de las interacciones entre los factores afectivos y la plasticidad, nuestro grupo de investigación básica, con el inestimable apoyo de la Profesora Julietta Frey en Alemania, desarrolló una serie de estudios, utilizando un modelo de plasticidad sináptica. Los resultados permitieron desentrañar los mecanismos de tales interacciones. La amígdala fue identificada como un actor central en esos mecanismos (101,102) dirigiendo el apoyo metabotrópico (103) a los procesos de plasticidad a través de entradas noradrenérgicas al hipocampo desde el locus coeruleus y aferentes colinérgicos del septo medial (104-108). Otros posibles candidatos, como el núcleo accumbens, pueden modificar la LTP hipocampal sólo cuando se estimula antes de la inducción de la plasticidad (109,110), mientras que las influencias serotoninérgicas del rafe modifican la transmisión basal, pero no la plasticidad (111). Estos mecanismos de refuerzo de la plasticidad se ven afectados por el envejecimiento (112-115).

Los experimentos con animales lesionados mostraron que la estimulación postentrenamiento de la amígdala mejora significativamente el aprendizaje (116,117), un efecto que probablemente está mediado por aumentos en la producción de factores tróficos como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), pero no el Factor de Crecimiento Nervioso (NGF) (118). Resultados similares pueden obtenerse aplicando estímulos conductuales motivadores como la exploración de un ambiente novedoso (119).

Un corolario importante de estos y otros estudios es que el tiempo y el orden de aplicación de los diferentes estímulos destinados a mejorar la plasticidad son decisivos para el resultado (120-122) en otras palabras, lo que haces es importante, pero cuando lo haces es también relevante.

Un área prometedora parece ser el uso de la estimulación cerebral no invasiva (NIBS) como un adyuvante que favorece la plasticidad al tratamiento convencional en Neurología Restaurativa (**Figura 8**).

La evidencia científica apoya el uso de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) y la estimulación transcraneal con la corriente directa (SCTM) para promover la plasticidad neural. Hoy en día podemos modular la actividad en el córtex, o en una red disfuncional relacionada con la fisiopatología subyacente del paciente, para el mejor resultado conductual. Un resultado positivo importante con el uso de rTMS se describió en niños con trastorno de déficit de atención e hiperactividad, que no responde a terapia convencional que fue uno de los primeros



Figura 8. Opción terapéutica disponible en el CIREN: Estimulación cerebral no invasiva. Fuente: www.ciren.cu

publicados en el mundo que demuestra la seguridad de la rTMS en niños (123). La asociación de NIBS y rehabilitación también puede llevar el proceso restaurativo a un mejor resultado clínico. En un ensayo clínico doble ciego se demostró que los pacientes con enfermedad cerebrovascular que recibieron una asociación de programa de rehabilitación intensiva y rTMS, tuvieron mejores resultados en la función motora manual que los pacientes que sólo reciben rehabilitación intensiva (124).

SEÑALIZACIÓN DE SUPERVIVENCIA. FACTORES NEUROTRÓFICOS

Los factores neurotróficos han sido una de las mayores esperanzas de la Neurología Restaurativa. Desde el descubrimiento del NGF (el primer miembro de esta familia) se ha realizado una gran cantidad de investigación básica y clínica. El papel general de estas proteínas está bien establecido: funcionan como señales retrógradas de neuronas diana (o tejidos periféricos) que aseguran la supervivencia de las neuronas aferentes y la permanencia de sus contactos sinápticos. Su valor terapéutico se reconoció inmediatamente, en particular para las enfermedades neurodegenerativas causadas por la muerte de poblaciones neuronales específicas. Sólo algunas poblaciones neuronales respondieron al NGF, otras no. Las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra no responden, pero sí las neuronas colinérgicas septales. La muerte de esta población neuronal está muy afectada en la enfermedad de Alzheimer, otra enfermedad degenerativa devastadora (125,126).

Los investigadores básicos del CIREN participaron en investigaciones sobre el NGF y su potencial uso terapéutico. Un método para la detección de NGF en muestras de sangre periférica se desarrolló con

la colaboración del laboratorio de Ted Ebendal en Suecia (127) que fue utilizado para medir los niveles de NGF en pacientes, seres humanos sanos de diferentes edades, así como en modelos animales de la enfermedad (128-134). En paralelo, se implementó un método para el aislamiento y purificación de NGF a partir de glándulas salivales de ratones (135,136). Esto proporcionó una fuente de la proteína para otros estudios de comportamiento en modelos animales de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades del sistema nervioso, como la neuropatía diabética. Estudios en los que se empleó perfusión continua a largo plazo en modelos de rata y de primates de la enfermedad de Alzheimer, confirmaron resultados previos que mostraban mejoras significativas en la memoria (137-141) plasticidad sináptica (142,143), reducción del estrés oxidativo (144,145) y normalización del EEG (146).

Al mismo tiempo, estudios en neuronas cultivadas evaluaron el uso potencial de diferentes factores tróficos para promover la diferenciación de precursores de origen neural y no neuronal en un fenotipo neuronal específico (147-150). Un resultado interesante fue la demostración de que células de la médula ósea cultivadas producen y liberan NGF y factor de crecimiento derivado de glía (GDNF) (151). Por lo tanto, el trasplante de estas células podría tener otros beneficios además de reemplazar las neuronas perdidas. Los factores neurotróficos liberados localmente pueden superar la necesidad de infusión directa a largo plazo desde fuera del cerebro.

A pesar de todos los progresos realizados en la investigación básica, el uso terapéutico de los factores tróficos para las enfermedades neurológicas sigue siendo un asunto pendiente. Varias razones son responsables de la demora. Primero, necesitamos establecer qué factor trófico (o combinación de ellos) es efectivo, o más eficaz, para prevenir la muerte de las diferentes poblaciones neuronales. Y segundo, es necesario realizar estudios de dosis-respuesta para establecer la dosis efectiva y evitar eventos adversos.

Como se mencionó anteriormente, el trasplante de células productoras de factor de crecimiento podría resolver este problema, pero de nuevo, una gran cantidad de investigación básica será necesaria antes de que esto pueda ser introducido en la clínica. Descubrir las acciones neurotróficas de factores permeables a la barrera hematoencefálica, podría ser una estrategia interesante. Tal podría ser el caso de la eritropoyetina (EPO), bien conocida por su capacidad para promover la producción de glóbulos rojos. Desde el descubrimiento de los receptores de EPO en el cerebro, un gran esfuerzo

y la investigación han demostrado, principalmente en modelos animales que la EPO puede actuar como un agente neuroprotector. La investigación de nuestro grupo ha demostrado que la EPO también puede contribuir a restaurar el cerebro dañado, y promover la plasticidad (152,153). Hemos demostrado en un estudio de fase I con pacientes parkinsonianos que la EPO administrada por vía periférica es bien tolerada (154) y en colaboración con el Centro de Inmunología Molecular está en curso un estudio de fase II de mayor escala (Figura 9).



Figura 9. Producto NeuroEPO aplicado en el CIREN como ensayo clínico fase II-III para los pacientes con Enfermedad de Parkinson. Fuente: www.ciren.cu

DE VUELTA AL ORIGEN. ¿UNA OPORTUNIDAD PARA LOS TRASPLANTES?

Las células madre de la médula ósea (BMSC) constituyen una fuente potencial de células para el trasplante neural, superando una de las principales dificultades que limitó el entusiasmo inicial: la necesidad de más células. La médula ósea constituye una fuente casi inagotable de células con un gran potencial para diferenciarse (155). De hecho, la técnica de trasplantar BMSC a pacientes crónicos portadores de secuelas se utiliza en muchas instituciones en todo el mundo, pero se necesitan estudios serios antes de que podamos considerarlos seguros y eficaces, y así es como lo estamos haciendo en el CIREN. La investigación básica ha demostrado que las BMSC trasplantadas en el cerebro pueden sobrevivir durante largos períodos y expresar marcadores neuronales (156-158). También pueden mejorar las funciones motoras y cognitivas en ratas viejas (159).

Un estudio de fase I en pacientes con ictus mostró que la "siembra" perilesional de BMSC obtenidas del mismo paciente, es bien tolerada y no produce efectos adversos permanentes o graves (160). Actualmente estamos preparando un protocolo para un ensayo clínico de fase I / II para confirmar estos resultados.

Una serie muy interesante de resultados se han obtenido en un modelo de rata de la corea de Huntington. El trasplante de BMSC en el cuerpo estriado corrige las disfunciones motrices y cognitivas asociadas con el modelo, junto con una mayor producción de BDNF (160,161). Si estos resultados se pueden reproducir y expandir, se abriría una esperanza insospechada para una enfermedad huérfana de tratamiento.

Los investigadores clínicos y básicos del CIREN también han contribuido al diagnóstico y tratamiento de otras enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple (162-174) y su diagnóstico diferencial con la neuromielitis óptica (175-184). Se ha implementado un programa de rehabilitación de pacientes con esclerosis múltiple con buenos resultados (185).

CONCLUSIONES

La investigación en el CIREN ocupa un lugar privilegiado en los intereses de la institución. Algunos resultados han traído nuevos tratamientos clínicos y quirúrgicos. Otros resultados, principalmente los de investigación básica, aún no han encontrado una traducción terapéutica, pero todos han contribuido en gran medida a dar forma al perfil único de esta institución cubana. Nuevos protocolos de investigación se ejecutan en la búsqueda de tratamientos más eficaces, la introducción de nuevas tecnologías, y la comprensión y el tratamiento de enfermedades del neurodesarrollo como el autismo (186,187).

El interés atraído se expresa no sólo en la constante demanda de atención médica que recibimos de un número creciente de países en el mundo. El CIREN organiza cada cinco años una reunión internacional sobre Neurología Restaurativa que, de una cita a la siguiente, atrae a un mayor número de participantes internacionales. La IV y última conferencia científica fue en el Palacio de las Convenciones de la ciudad de La Habana, Cuba, del 5 al 7 de marzo del 2014.

Mantener y ampliar este liderazgo será tarea de la próxima generación de médicos, investigadores, técnicos, enfermeras y todos los profesionales involucrados en este esfuerzo humano. Mientras tanto, sus profesionales están orgullosos de lo que han hecho hasta ahora, pero también conscientes de que se requiere mucho más y que la única manera de avanzar en pasos firmes hacia ese objetivo, es el camino de una ciencia sólida y de alto nivel.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Molina H, Quinones-Molina R, Munoz J, Alvarez L, Alaminos A, Ortega I, et al. Neurotransplantation in Parkinson's disease: from open microsurgery to bilateral stereotactic approach: first clinical trial using microelectrode recording technique. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1994;62(1-4):204-8.
2. Morales-Chacon LM, Macias-Gonzalez R, Torres A, Alvarez L, Munoz J. Contribution of thalamic somatosensory evoked potentials to stereotaxic thalamometry. *Rev Neurol.* 1997 Jul;25(143):1025-30.
3. Quinones-Molina R, Molina H, Ohye C, Macias R, Alaminos A, Alvarez L, et al. CT-oriented microrecording guided selective thalamotomy. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1994;62(1-4):200-3.
4. Alvarez Gonzalez LM, Macías Gonzalez RJ, López Flores G, Alvarez Gonzalez E, Maragoro Rizo C, García Maeso I, et al. Selective posteroventral pallidotomy guided by semimicroregister in the treatment of advanced stages of idiopathic Parkinson's disease. *Rev Mex Neurosci.* 2001;2(2):87-96.
5. Baez-Martin M, Morales-Chacon L, Gomez-Fernandez L, Macias Gonzalez R.J. Potenciales corticales relacionados a movimientos en pacientes parkinsonianos sometidos a tratamiento quirúrgico neurorestaurativo. *Rev Neurol Arg.* 1996;21:73-8.
6. Alvarez L, Macias R, Guridi J, Lopez G, Alvarez E, Maragoto C, et al. Dorsal subthalamotomy for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001 Jan;16(1):72-8.
7. Lopez-Flores G, Miguel-Morales J, Teijeiro-Amador J, Vitek J, Perez-Parra S, Fernandez-Melo R, et al. Anatomic and neurophysiological methods for the targeting and lesioning of the subthalamic nucleus: Cuban experience and review. *Neurosurgery.* 2003 Apr;52(4):817-30.
8. Lopez FG, Morales JM, Teijeiro-Amador J, Fernandez-Melo R, Alvarez-Gonzalez L, Macias-Gonzalez R, et al. Subthalamic nucleus targeting and spatial variability. *Rev Neurol.* 2003 Sep 1;37(5):404-12.
9. Alvarez L, Macias R, Pavon N, Lopez G, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez R, et al. Therapeutic efficacy of unilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: results in 89 patients followed for up to 36 months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009 Sep;80(9):979-85.
10. Alvarez L, Macias R, Lopez G, Alvarez E, Pavon N, Rodriguez-Oroz MC, et al. Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: initial and long-term response. *Brain.* 2005 Mar;128(Pt 3):570-83.
11. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Macias R, Alvarez L, Guridi J, et al. Pathophysiologic basis of surgery for Parkinson's disease. *Neurology.* 2000;55(12 Suppl 6):S7-12.
12. Obeso JA, Rodriguez MC, Gorospe A, Guridi J, Alvarez L, Macias R. Surgical treatment of Parkinson's disease. *Baillieres Clin Neurol.* 1997 Apr;6(1):125-45.
13. Obeso JA, Rodriguez MC, Guridi J, Alvarez L, Alvarez E, Macias R, et al. Lesion of the basal ganglia and surgery for Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2001 Jul;58(7):1165-6.
14. Obeso JA, Jahanshahi M, Alvarez L, Macias R, Pedroso I, Wilkinson L, et al. What can man do without basal ganglia motor output? The effect of combined unilateral subthalamotomy and pallidotomy in a patient with Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2009 Dec;220(2):283-92.
15. Obeso I, Wilkinson L, Casabona E, Bringas ML, Alvarez M, Alvarez L, et al. Deficits in inhibitory control and conflict resolution on cognitive and motor tasks in Parkinson's disease. *Exp Brain Res.* 2011 Jul;212(3):371-84.
16. Obeso I, Casabona E, Bringas ML, Alvarez L, Jahanshahi M. Semantic and phonemic verbal fluency in Parkinson's disease: Influence of clinical and demographic variables. *Behav Neurol.* 2012;25(2):111-8.
17. Vera-Cuesta H, Vera-Acosta H, Alvarez-Gonzalez L, Fernandez-Maderos I, Casabona-Fernandez E. Frontal dysfunction in idiopathic Parkinson's disease. *Rev Neurol.* 2006 Jan 16;42(2):76-84.
18. Obeso I, Wilkinson L, Casabona E, Speekenbrink M, Luisa BM, Alvarez M, et al. The subthalamic nucleus and inhibitory control: impact of subthalamotomy in Parkinson's disease. *Brain* 2014 May;137(Pt 5):1470-80.
19. Bickel S, Alvarez L, Macias R, Pavon N, Leon M, Fernandez C, et al. Cognitive and neuropsychiatric effects of subthalamotomy for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010 Sep;16(8):535-9.
20. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol.* 2009 Dec;8(12):1128-39.
21. Voon V, Fernagut PO, Wickens J, Baunez C, Rodriguez M, Pavon N, et al. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol.* 2009 Dec;8(12):1140-9.
22. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Alvarez-Sanchez M, Arakaki T, Bergareche-Yarza A, Chade A, et al. Expanded and independent validation of the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). *J Neurol.* 2013 Jan;260(1):228-36.
23. Martinez-Martin P, Chaudhuri KR, Rojo-Abuin JM, Rodriguez-Blazquez C, Alvarez-Sanchez M, Arakaki T, et al. Assessing the non-motor symptoms of Parkinson's disease: MDS-UPDRS and NMS Scale. *Eur J Neurol.* 2013 Apr 22.
24. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Forjaz MJ, Alvarez-Sanchez M, Arakaki T, Bergareche-Yarza A, et al. Relationship between the MDS-UPDRS domains and the health-related quality of life of Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol.* 2014 Mar;21(3):519-24.
25. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Alvarez M, Arakaki T, Arillo VC, Chana P, et al. Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015 Jan;21(1):50-4.
26. Alvarez SM, Padron-Sanchez A, Alvarez Gonzalez LM, Pedroso-Ibanez I, Díaz de la Fe A. Guías de práctica clínicas basadas en la evidencia: enfermedad de Parkinson. La Habana: Ciencias Médicas; 2011.
27. Torres MA, Pereira J. Testing the precision of stereotactic planning systems. *Comput Med Imaging Graph.* 1998 Jul;22(4):317-21.
28. Carballo-Barreda M, Rodriguez-Rojas R, Torres-Montoya A, Lopez-Flores G. Computerized atlas for image-guided stereotactic functional neurosurgery. *Neurocirugia (Astur).* 2007 Dec;18(6):478-84.
29. López Flores G, Guerra Figueredo E, Ochoa Zaldívar L, Padrón A, Torres A, Morales JM, et al. Stereotaxic microsurgical resection of intracranial tumors guided by imaging and assisted by computer. *Rev Neurol.* 2001 Mar 1;32(5):417-22.
30. Macias R, Teijeiro J, Torres A, Alvarez L. Electrophysiological targeting in stereotaxic surgery for Parkinson's disease. *Adv Neurol.* 1997;74:175-82.
31. Teijeiro AJ, Macias Gonzalez RJ, Ohye C, Munoz Aguilar JL, Alvarez Gonzalez LM, Ochoa ZL, et al. Automatic anatomic-physiologic correspondence of deep structures of the central nervous system in stereotaxic functional neurosurgery. *Neurologia.* 1996 Nov;11(9):320-31.
32. Teijeiro EJ, Macias RJ, Morales JM, Guerra E, Lopez G, Alvarez LM, et al. An automatic system for anatomophysiological correlation in three planes simultaneously during functional neurosurgery. *Rev Neurol.* 2001 Jun 1;32(11):1005-12.
33. Teijeiro J, Macias RJ, Morales JM, Guerra E, Lopez G, Alvarez LM, et al. Personal-computer-based system for three-dimensional anatomic-physiological correlations during stereotactic and functional neurosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2000;75(4):176-87.

34. Teijeiro J, Macias RJ, Maragoto C, Garcia I, Alvarez M, Quintanal NE. Deep brain recording and length of surgery in stereotactic and functional neurosurgery for movement disorders. *Neurocirugia (Astur)*. 2014 May;25(3):116-27.
35. Pavon N, Vidal L, Alvarez P, Blanco L, Torres A, Rodriguez A, et al. Behavioral evaluation of the unilateral lesion model in rats using 6-hydroxydopamine. Correlation between the rotations induced by D-amphetamine, apomorphine and the manual dexterity test. *Rev Neurol*. 1998 Jun;26(154):915-8.
36. Alvarez P, de la Cuetera K, Garcia JC, Castellanos O, Francis L, Macias R, et al. Embryonic Cell Suspension Grafts in a Rat Model of Parkinson's Disease. *J Neural Transplant Plast*. 1992;3(4):222.
37. Fernandez C, de la Cuetera K, Castellanos O, Gonzalez O, Nunez N, Alvarez L, et al. Brain aging and neurotransplantation. I. Nigral cell suspension graft to aged rodent striatum and motor disabilities. *Arch Gerontol Geriatr*. 1994;19 Suppl 1:51-8.
38. Fernandez CI, Bergado J, de la Cuetera K, Nunez N, Castellanos O, Gonzalez O, et al. Brain aging and neurotransplantation. II. Effects of septal cell suspension grafts to hippocampus of aged rodents on learning and memory impairments. *Arch Gerontol Geriatr*. 1994;19 Suppl 1:59-65.
39. Alvarez-Fonseca P, Blanco L, Pavon N, Vidal L, Castellano O, Castillo L, et al. Simultaneous transplantation of fetal mesencephalic cells to the striatum and globus pallidus of rats with lesions induced by 6-hydroxydopamine. *Rev Neurol*. 1998 Apr;26(152):537-40.
40. Blanco L, Pavon N, Alvarez P, Diaz C, Castellano O, Castillo L, et al. Transplantation of fetal dopaminergic cells simultaneously to the corpus striatum and pars reticularis of the substantia nigra in hemi-parkinsonian rats. *Rev Neurol*. 1998 Mar;26(151):361-5.
41. Blanco L, Pavon N, Macias R, Castillo L, Diaz C, Garcia A, et al. Simultaneous micro-transplantation of fetal mesencephalic cells to the striate and substantia nigra pars reticulata in hemi-parkinsonian rats. A study of behavior. *Rev Neurol*. 2000 Jun 16;30(12):1122-7.
42. Pavon-Fuentes N, Macias-Gonzalez R, Blanco-Lezcano L, Alvarez-Gonzalez L, Martinez-Marti L, Castillo-Diaz L, et al. Effects of simultaneous transplant of foetal mesencephalic cells in the striatum and the subthalamic nucleus of hemiparkinsonian rats. *Rev Neurol*. 2002 May 16;34(10):917-23.
43. Pavon-Fuentes N, Blanco-Lezcano L, Martinez-Martin L, Castillo-Diaz L, Cuetera-Bernal K, Garcia-Miniet R, et al. Stromal cell transplant in the 6-OHDA lesion model. *Rev Neurol*. 2004 Aug 16;39(4):326-34.
44. Garcia JC, Cruz R, Leiva A, Alvarez P, Soto Y, McPherson M. Lesion of nigrostriatal neurons by 6-hydroxydopamine induces changes in rat brain glutathione-S-transferase. *Mol Chem Neuropathol*. 1997 Jun;31(2):149-59.
45. Cruz-Aguado R, Francis-Turner L, Diaz CM, Antunez I. Quinolinic acid lesion induces changes in rat striatal glutathione metabolism. *Neurochem Int*. 2000 Jul;37(1):53-60.
46. Diaz-Hung ML, Gonzalez Fraguela ME. Oxidative stress in neurological diseases: Cause or effect? *Neurologia*. 2013; 29(8):451-2.
47. Gonzalez-Fragueta ME, Castellano-Benitez O, Gonzalez-Hoyuela M. Oxidative stress in neurodegeneration. *Rev Neurol*. 1999 Mar 1;28(5):504-11.
48. Gonzalez-Fragueta ME, Robinson MA, Delgado R. A study of the oxidative stress indicators in elderly monkeys. *Rev Neurol*. 2000 Dec 1;31(11):1012-5.
49. Diaz-Hung ML, Blanco L, Pavon N, Leon R, Estupinan B, Orta E, et al. Sensory-motor performance after acute glutathione depletion by L-buthionine sulfoximine injection into substantia nigra pars compacta. *Behav Brain Res*. 2014 Sep 1;271:286-93.
50. Fernandez CI, Collazo J, Bauza Y, Castellanos MR, Lopez O. Environmental enrichment-behavior-oxidative stress interactions in the aged rat: issues for a therapeutic approach in human aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Jun;1019:53-7.
51. Cruz-Aguado R, Almaguer-Melian W, Diaz CM, Lorigados L, Bergado J. Behavioral and biochemical effects of glutathione depletion in the rat brain. *Brain Res Bull*. 2001 Jun;55(3):327-33.
52. Almaguer-Melian W, Cruz-Aguado R, Bergado JA. Synaptic plasticity is impaired in rats with a low glutathione content. *Synapse*. 2000 Dec 15;38(4):369-74.
53. Cruz-Aguado R, Fernandez-Verdecia CI, Diaz-Suarez CM, Gonzalez-Monzon O, Antunez-Potashkina I, Bergado-Rosado J. Effects of nerve growth factor on brain glutathione-related enzymes from aged rats. *Fundam Clin Pharmacol*. 1998;12(5):538-45.
54. Pavon N, Martin AB, Mendialdua A, Moratalla R. ERK phosphorylation and FosB expression are associated with L-DOPA-induced dyskinesia in hemiparkinsonian mice. *Biol Psychiatry*. 2006 Jan 1;59(1):64-74.
55. Blanco-Lezcano L, Rocha-Arrieta LL, Martinez-Marti L, Alvarez-Gonzalez L, Pavon-Fuentes N, Macias-Gonzalez R, et al. Lesions in the pars compacta substantiae nigra and the subthalamic nucleus modify the density of muscarinic receptors in different nuclei of the basal ganglia. *Rev Neurol*. 2004 Jan 16;38(2):128-32.
56. Blanco-Lezcano L, Rocha-Arrieta LL, Alvarez-Gonzalez L, Martinez-Marti L, Pavon-Fuentes N, Gonzalez-Fragueta ME, et al. The effects of lesions in the compact part of the substantia nigra on glutamate and GABA release in the pedunculopontine nucleus. *Rev Neurol*. 2005 Jan 1;40(1):23-9.
57. Blanco-Lezcano L, Pavon-Fuentes N, Serrano-Sanchez T, Blanco-Lezcano V, Coro-Grave de PY, Joseph-Bouza Y. The pedunculopontine nucleus. A structure involved in motor and emotional processing. *Rev Neurol*. 2003 Jun 16;36(12):1181-5.
58. Blanco Lezcano L, Lorigados Pedre LC, Orozco Suárez S, Rocha Arrieta L, Pavón Fuentes N, González Fragueta ME, et al. Changes in Glu and GABA extracellular concentrations and cell death process in the pedunculopontine nucleus of hemiparkinsonian rats. *J Biol Res –Thessalon*. 2009 Jan 1;11:3-11.
59. Blanco L, Yuste JE, Carrillo-de Sauvage MA, Gomez A, Fernandez-Villalba E, Aviles-Olmos I, et al. Critical evaluation of the anatomical location of the Barrington nucleus: relevance for deep brain stimulation surgery of pedunculopontine tegmental nucleus. *Neuroscience*. 2013 Sep 5;247:351-63.
60. Blanco L, Ros CM, Tarragon E, Fernandez-Villalba E, Herrero MT. Functional role of Barrington's nucleus in the micturition reflex: relevance in the surgical treatment of Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2014 Apr 25;266:150-61.
61. Jimenez-Martin J, Blanco-Lezcano L, Gonzalez-Fragueta ME, Diaz-Hung ML, Serrano-Sanchez T, Almenares JL, et al. Effect of neurotoxic lesion of pedunculopontine nucleus in nigral and striatal redox balance and motor performance in rats. *Neuroscience*. 2015 Mar 19; 289:300-14.
62. Francis L, Cruz R, Antunez I, Rosillo JC. Behavior characterization of a model of Huntington's disease in rats, induced by quinolinic acid. *Rev Neurol*. 2000 Jun 1;30(11):1016-21.
63. Cuetera-Bernal K, Castillo-Diaz L, Cruz-Aguado R, Gonzalez-Mena Y, Garcia-Varona AY. In vitro viability and glutathione levels in mesencephalic neurons after seven days hibernation. *Rev Neurol*. 2002 Jun 1;34(11):1030-4.
64. Cuetera-Bernal K, Castillo-Diaz L, Martinez-Marti L, Garcia-Varona AY. Survival of dopaminergic neurons that were hibernated in vitro for seven days. *Rev Neurol*. 2005 Feb 1;40(3):145-9.

65. Chacón Morales LM, Sanchez CC, Quincoses Trápaga O, Lorigados Pedre L, Rudy, Die Dierckx RA. Nuclear Medicine Neuroimaging and Electromagnetic Source Localization in Nonlesional Drug-Resistant Focal Epilepsy. PET and SPECT in Neurology. Springer; 2014. p. 843-60.
66. Morales-Chacon L. Magnetic resonance spectroscopy and functional magnetic resonance images: non-invasive alternatives for identifying epileptogenic foci. *Rev Neurol*. 2001 Feb 1;32(3):234-6.
67. Morales-Chacon L, Bosch-Bayard J, Valdes P, Zaldivar M. Cerebral electrical tomography in congenital bilateral perisylvian syndrome. *Rev Neurol*. 2001 Feb 16;32(4):397-9.
68. Morales-Chacon LM, Bosch-Bayard J, Bender-del Busto JE, Garcia-Maeso I, Galan-Garcia L. Video-EEG evaluation complemented by spectral and EEG source analysis in patients with medication-resistant medial temporal lobe epilepsy. *Rev Neurol*. 2007 Feb 1;44(3):139-45.
69. Morales-Chacon LM, Alfredo Sanchez CC, Minou Baez MM, Rodríguez RR, Lorigados PL, Estupinan DB. Multimodal imaging in nonlesional medically intractable focal epilepsy. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2015 Jan 1;7:42-57.
70. Morales-Chacon L, Bosch-Bayard J, Valdes-Sosa P, Ortega-Perez MA, Zaldivar M, Sanchez A. Brain electromagnetic tomography distinguishes primary generalised discharges from secondary bilateral synchrony. *Rev Neurol*. 2003 Mar 1;36(5):498-9.
71. Morales Chacon LM, Sanchez CC, Bender JE, Bosch-Bayard J, García ME, García Maeso I, et al. A Neurofunctional Evaluation Strategy for Presurgical Selection of Temporal Lobe Epilepsy Patients. *MEDICC Review*. 2009;11(1):29-35.
72. Morales-Chacon LM. Electrocuticografía intraoperatoria en la epilepsia del lóbulo temporal con patología dual. In: Cornejo Ochoa W, Toro Pérez M, editors. *Epilepsias del lóbulo temporal*. Medellín: Universidad de Antioquia; 2011. p. 153-61.
73. Bender del Busto JE, González González J. Evaluación clínica pre y postquirúrgica de pacientes con epilepsia refractaria. Lineamientos para el tratamiento de las epilepsias farmacorresistentes en Cuba. La Habana: OPS; 2014. p. 18-31.
74. Baez-Martin MM, Cabrera-Abreu I. Effects of lobectomy on the auditory mid-latency response in temporal lobe epileptic patients. *Rev Neurol*. 2005 Jul 16;41(2):81-5.
75. Baez-Martin MM, Morales-Chacon LM, Garcia-Maeso I, Estupinan-Diaz B, Lorigados-Pedre L, Garcia ME, et al. Temporal lobe epilepsy surgery modulates the activity of auditory pathway. *Epilepsy Res*. 2014 May;108(4):748-54.
76. Baez Martin MM, del Carmen Perez TY, Chacon LM, Diaz BE, Trapaga-Quincoses O, Maeso IG, et al. Innovative evaluation of visual field defects in epileptic patients after standard anterior temporal lobectomy, using partial field visual evoked potentials. *Epilepsy Res*. 2010 Jun;90(1-2):68-74.
77. Estupinan-Diaz B, Morales-Chacon LM, Lorigados-Pedre L, Garcia-Maeso I, Bender-del Busto JE, Trapaga-Quincoses O, et al. Pathological neocortical findings in patients with medication-resistant medial temporal lobe epilepsy submitted to surgery. *Rev Neurol*. 2008 Feb 16;46(4):203-9.
78. Estupinan-Diaz B, Morales-Chacon L, Garcia-Maeso I, Lorigados-Pedre L, Salazar Rodriguez C, Gomez H, et al. Asociación de tumores neuroepiteliales y displasia cortical focal microscópica en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal fármaco resistente. *Rev Ecuat Neurol*. 2009;18(3):43-50.
79. Estupinan-Diaz BO, Morales-Chacon LM, Garcia-Maeso I, Lorigados-Pedre L, Baez-Martin M, Garcia-Navarro ME, et al. Corpora amylacea in the neocortex in patients with temporal lobe epilepsy and focal cortical dysplasia. *Neurologia*. 2015 Mar;30(2):90-6.
80. Lopez J, Gonzalez ME, Lorigados L, Morales L, Riveron G, Bauza JY. Oxidative stress markers in surgically treated patients with refractory epilepsy. *Clin Biochem*. 2007 Mar;40(5-6):292-8.
81. Lorigados-Pedre L, Morales-Chacon L, Pavon-Fuentes N, Serrano-Sanchez T, Robinson-Agramonte MA, Garcia-Navarro ME, et al. Immunological disorders in epileptic patients are associated to the epileptogenic focus localization. *Rev Neurol*. 2004 Jul 16;39(2):101-4.
82. Lorigados PL, Morales Chacon LM, Orozco SS, Pavon FN, Estupinan DB, Serrano ST, et al. Inflammatory mediators in epilepsy. *Curr Pharm Des*. 2013;19(38):6766-72.
83. Morales CL, Estupinan B, Lorigados PL, Trapaga QO, Garcia M, I, Sanchez A, et al. Microscopic mild focal cortical dysplasia in temporal lobe dual pathology: an electrocorticography study. *Seizure*. 2009 Oct;18(8):593-600.
84. Rocha L, Lorigados-Pedre L, Orozco-Suarez S, Morales-Chacon L, Alonso-Vanegas M, Garcia-Maeso I, et al. Autoradiography reveals selective changes in serotonin binding in neocortex of patients with temporal lobe epilepsy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Aug 15;31(6):1208-18.
85. Morales-Chacon LM. Lineamientos del Capítulo Cubano de la ILAE para la evaluación y tratamiento quirúrgico de las epilepsias intratables con medicamentos. Lineamientos para el tratamiento de las epilepsias farmacorresistentes en Cuba. La Habana: OPS; 2014. p. 9-17.
86. Bergado-Rosado JA, Almaguer-Melian W. Cellular mechanisms of neuroplasticity. *Rev Neurol*. 2000 Dec 1;31(11):1074-95.
87. Senmanat Belisón A. *Neurorrehabilitación multifactorial intensiva*. La Habana: Ciencias Médicas; 1998.
88. Sentmanat Belisón A. Sistema de neurorrehabilitación multifactorial intensiva. En: ISCF Manuel Fajardo, editor. *Ejercicios Físicos y Rehabilitación*. La Habana: Deportes; 2006. p. 232-87.
89. Crespo Moineo M, Gomez Perez R, Ortiz Anton G, Francia Gonzalez T, Bringas Vega ML, Boys Lam O, et al. Propuesta pedagógica para la compensación de la memoria visoespacial en pacientes con secuelas neurológicas. *Rev Ecuat Neurol*. 2011;20(1-3):34-42.
90. Crespo Moineo M, Gomez Perez R, Ortiz Anton G, Bringas Vega ML. Sistema de actividades para la compensación de la memoria de trabajo en adultos con ataxia por trauma craneoencefálico. *Rev Ecuat Neurol*. 2011;20(1-3):55-9.
91. Gutierrez de los Santos R, Agüero Pacheco E, Carballo Perez e, Martínez Aching G. Combinación de un programa de rehabilitación y estímulo eléctrico en pie equino para las alteraciones de la marcha en niños con parálisis cerebral. *Rev Ecuat Neurol*. 2010;18(3):31-4.
92. Torres Carro OO. *Parkinson: manual de entrenamiento motor*. México: Lindero; 2001.
93. Torres Carro OO. *Parkinson: qué debe usted conocer*. México: Lindero; 2002.
94. Torres Carro OO. *Cómo mantener la independencia: para pacientes con limitaciones motoras*. San Pedro Sula (Honduras): Propasa; 2002.
95. Torres Carro OO. *Parkinson: cómo mejorar la destreza manual y la escritura: Sistema Oligraf*. México: Lindero; 2002.
96. Torres Carro OO, Arocha S. *Estrategia pedagógica para los parkinsonianos: un reto pedagógico*. Caracas: Liceo Bolivariano "Gustavo H. Machado"; 2006.
97. Torres Carro OO. *Afasia: qué debe usted saber*. Santiago: Universidad Chilena de Salud Mental; 2015.
98. Rodríguez-Mutuberría L, Alvarez-Gonzalez L, Lopez M, Bender-del Busto JE, Fernandez-Martinez E, Martinez-Segón S, et al. Efficacy and tolerance of a neurological restoration program in stroke patients. *NeuroRehabilitation*. 2011;29(4):381-91.

99. Fernández Gómez L, Alvarez-Gonzalez E, Macías Betancourt R, Galvizu Sánchez R, Palmero R, Padilla Puentes E, et al. Modificaciones en las proyecciones córtico-motoneuronales que van a la mano en pacientes que reciben rehabilitación intensiva. *Rehabilitación*. (Madrid) 2006;40(2):79-86.
100. Abreu de la Torre C, Suarez-Monteagudo C, Araujo-Suarez F. Depression in patient with neurological diseases. Proposed therapeutic strategies. *Rev Neurol*. 2001 Feb 16;32(4):393-5.
101. Frey S, Bergado-Rosado J, Seidenbecher T, Pape HC, Frey JU. Reinforcement of early long-term potentiation (early-LTP) in dentate gyrus by stimulation of the basolateral amygdala: heterosynaptic induction mechanisms of late-LTP. *J Neurosci*. 2001 May 15;21(10):3697-703.
102. Almaguer-Melian W, Martinez-Marti L, Frey JU, Bergado JA. The amygdala is part of the behavioural reinforcement system modulating long-term potentiation in rat hippocampus. *Neuroscience*. 2003;119(2):319-22.
103. Bergado JA, Almaguer-Melian W, Kostenko S, Frey S, Frey JU. Behavioral reinforcement of long-term potentiation in rat dentate gyrus in vivo is protein synthesis-dependent. *Neurosci Lett*. 2003 Nov 6;351(1):56-8.
104. Almaguer-Melian W, Rojas-Reyes Y, Alvare A, Rosillo JC, Frey JU, Bergado JA. Long-term potentiation in the dentate gyrus in freely moving rats is reinforced by intraventricular application of norepinephrine, but not oxotremorine. *Neurobiol Learn Mem*. 2005 Jan;83(1):72-8.
105. Bergado JA, Frey S, Lopez J, Almaguer-Melian W, Frey JU. Cholinergic afferents to the locus coeruleus and noradrenergic afferents to the medial septum mediate LTP-reinforcement in the dentate gyrus by stimulation of the amygdala. *Neurobiol Learn Mem*. 2007 Oct;88(3):331-41.
106. Frey S, Bergado JA, Frey JU. Modulation of late phases of long-term potentiation in rat dentate gyrus by stimulation of the medial septum. *Neuroscience*. 2003;118(4):1055-62.
107. Almaguer-Melian W, Rosillo JC, Frey JU, Bergado JA. Subcortical deafferentation impairs behavioral reinforcement of long-term potentiation in the dentate gyrus of freely moving rats. *Neuroscience*. 2006;138(4):1083-8.
108. Jas J, Almaguer W, Frey JU, Bergado J. Lesioning the fimbria-fornix impairs basolateral amygdala induced reinforcement of LTP in the dentate gyrus. *Brain Res*. 2000 Apr 7;861(1):186-9.
109. Kudolo J, Tabassum H, Frey S, Lopez J, Hassan H, Frey JU, et al. Electrical and pharmacological manipulations of the nucleus accumbens core impair synaptic plasticity in the dentate gyrus of the rat. *Neuroscience*. 2010 Jul 14;168(3):723-31.
110. Lopez-Rojas J, Almaguer-Melian W, Bergado-Rosado JA. Synaptic tagging and memory trace. *Rev Neurol*. 2007 Nov 16;45(10):607-14.
111. Bergado JA, Scherf T, Almaguer-Melian W, Frey S, Lopez J, Frey JU. Stimulation of the nucleus raphe medialis modifies basal synaptic transmission at the dentate gyrus, but not long-term potentiation or its reinforcement by stimulation of the basolateral amygdala. *Neurosci Lett*. 2009 Oct 30;464(3):179-83.
112. Almaguer-Melian W, Cruz-Aguado R, Riva CL, Kendrick KM, Frey JU, Bergado J. Effect of LTP-reinforcing paradigms on neurotransmitter release in the dentate gyrus of young and aged rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Feb 18;327(3):877-83.
113. Almaguer W, Estupinan B, Uwe FJ, Bergado JA. Aging impairs amygdala-hippocampus interactions involved in hippocampal LTP. *Neurobiol Aging*. 2002 Mar;23(2):319-24.
114. Bergado JA, Almaguer W, Ravelo J, Rosillo JC, Frey JU. Behavioral reinforcement of long-term potentiation is impaired in aged rats with cognitive deficiencies. *Neuroscience*. 2001;108(1):1-5.
115. Bergado JA, Almaguer W, Rojas Y, Capdevila V, Frey JU. Spatial and emotional memory in aged rats: a behavioral-statistical analysis. *Neuroscience*. 2011 Jan 13;172:256-69.
116. Bergado JA, Rojas Y, Capdevila V, Gonzalez O, Almaguer-Melian W. Stimulation of the basolateral amygdala improves the acquisition of a motor skill. *Restor Neurol Neurosci*. 2006;24(2):115-21.
117. Almaguer W, Capdevila V, Ramirez M, Vallejo A, Rosillo JC, Bergado JA. Post-training stimulation of the basolateral amygdala improves spatial learning in rats with lesion of the fimbria-fornix. *Restor Neurol Neurosci*. 2005;23(1):43-50.
118. Merceron-Martinez D, Almaguer-Melian W, Serrano T, Lorigados L, Pavon N, Bergado JA. Hippocampal neurotrophins after stimulation of the basolateral amygdala, and memory improvement in lesioned rats. *Restor Neurol Neurosci*. 2013;31(2):189-97.
119. Almaguer-Melian W, Bergado-Rosado J, Pavon-Fuentes N, Alberti-Amador E, Merceron-Martinez D, Frey JU. Novelty exposure overcomes foot shock-induced spatial-memory impairment by processes of synaptic-tagging in rats. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012 Jan 17;109(3):953-8.
120. Almaguer-Melian W, Bergado JA, Lopez-Rojas J, Frey S, Frey JU. Differential effects of electrical stimulation patterns, motivational-behavioral stimuli and their order of application on functional plasticity processes within one input in the dentate gyrus of freely moving rats in vivo. *Neuroscience*. 2010 Feb 17;165(4):1546-58.
121. Almaguer-Melian W, Bergado JA, Martinez-Marti L, Duany-Machado C, Frey JU. Basolateral amygdala stimulation does not recruit LTP at depotentiated synapses. *Physiol Behav*. 2010 Nov 2;101(4):549-53.
122. Bergado JA, Lucas M, Richter-Levin G. Emotional tagging - a simple hypothesis in a complex reality. *Prog Neurobiol*. 2011 Jun;94(1):64-76.
123. Gomez L, Vidal B, Morales L, Baez M, Maragoto C, Galvizu R, et al. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with attention deficit/hyperactivity disorder. Preliminary results. *Brain Stimul*. 2014 Sep;7(5):760-2.
124. Gomez FL, Padilla Puentes E, Cabrera-Abreu I, Zaldívar Bermúdez M, Morales-Chacon L, Sanchez-Coroneaux A, et al. Estimulación magnética transcraneal repetitiva y rehabilitación intensiva en pacientes con infarto cerebral. *Rev Mex Neuroci*. 2016;17(5):15-25.
125. Castellanos-Ortega MR, Cruz-Aguado R, Martinez-Marti L. Nerve growth factor: possibilities and limitations of its clinical application. *Rev Neurol*. 1999 Sep 1;29(5):439-47.
126. Lorigados-Pedre L, Bergado-Rosado J. Nerve growth factor in neurodegeneration and neurorestorative therapy. *Rev Neurol*. 2004 May 16;38(10):957-71.
127. Lorigados L, Soderstrom S, Ebendal T. Two-site enzyme immunoassay for beta NGF applied to human patient sera. *J Neurosci Res*. 1992 Jul;32(3):329-39.
128. Lorigados L, Molina H, Serrano T, Pavon N, Robinson MA, Alvarez L, et al. Evolutionary levels of NGF in neurodegenerative disorders. *Mol Chem Neuropathol*. 1995 Feb;24(2-3):231-4.
129. Lorigados L, Alvarez P, Pavon N, Serrano T, Blanco L, Macias R. NGF in experimental models of Parkinson disease. *Mol Chem Neuropathol*. 1996 May;28(1-3):225-8.
130. Lorigados PL, Pavon FN, Alvarez GL, McRae A, Serrano ST, Blanco LL, et al. Nerve growth factor levels in Parkinson disease and experimental parkinsonian rats. *Brain Res*. 2002 Oct 11;952(1):122-7.
131. Serrano T, Lorigados LC, Armenteros S. Nerve growth factor levels in normal human sera. *Neuroreport* 1996 Dec 20;8(1):179-81.
132. Lorigados L, Pavon N, Serrano T, Robinson MA. Nerve growth factor and neurological diseases. *Rev Neurol*. 1998 May;26(153):744-8.

133. Lorigados L, Pavon N, Serrano T, Robinson MA, Fernandez CI, Alvarez P. Changes in nerve growth factor levels related to age and neurotrophic treatment in non-human primate. *Rev Neurol*. 2001 Sep 1;33(5):417-21.
134. Serrano-Sanchez T, Robinson-Agramonte MA, Lorigados-Pedre L, Diaz-Armesto I, Gonzalez-Fraguela ME, Dorta-Conterras AJ. Endogenous nerve growth factor in patients with Alzheimer s disease. *Rev Neurol*. 2001 May 1;32(9):825-8.
135. Castellanos Ortega MR, Cruz AR, Lorigados PL, de la Cuetara BK. Purification and characterization of murine beta-nerve growth factor. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2001 Apr 5;753(2):245-52.
136. Castellanos MR, Moya G, Cruz R, Lorigados L, Fernandez CI, Diaz C, et al. Obtention and characterization of murine beta-NGF. Application in a model of cerebral aging. *Rev Neurol*. 1998 May;26(153):717-22.
137. Francis-Turner L, Valouskova V, Mokry J. The long-term effect of NGF, b-FGF and Cerebrolysin on the spatial memory after fimbria-fornix lesion in rats. *J Neural Transm Suppl* 1996;47:277.
138. Castellanos MR, Aguiar J, Fernandez CI, Almaguer W, Mejias C, Varela A. Evaluation of the neurorestorative effects of the murine beta-nerve growth factor infusions in old rat with cognitive deficit. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Dec 26;312(4):867-72.
139. Fernandez CI, Gonzalez O, Soto J, Alvarez L, Quijano Z. Effects of chronic infusion of nerve growth factor (NGF) in AF64A-lesioned rats. *Mol Chem Neuropathol*. 1996 May;28(1-3):175-9.
140. Fernandez CI, Gonzalez O, Soto J, Alvarez L, Lores T. Effects of chronic infusion of nerve growth factor (NGF) in rats with nucleus basalis magnocellularis lesion. *Mol Chem Neuropathol*. 1996 May;28(1-3):181-4.
141. Francis-Turner L, Valouskova V. Nerve growth factor and neurotropic drug Cerebrolysin but not fibroblast growth factor can reduce spatial memory impairment elicited by fimbria-fornix transection: short-term study. *Neurosci Lett*. 1996 Jan 5;202(3):193-6.
142. Bergado JA, Fernandez CI, Gomez-Soria A, Gonzalez O. Chronic intraventricular infusion with NGF improves LTP in old cognitively-impaired rats. *Brain Res*. 1997 Oct 3;770(1-2):1-9.
143. Bergado JA, Gomez-Soria AA, Cruz R, Fernandez CI. Nerve growth factor improves evoked potentials and long-term potentiation in the dentate gyrus of presenile rats. *Eur J Pharmacol*. 1998 Mar 19;345(2):181-4.
144. Cruz-Aguado R, Turner LF, Diaz CM, Pinero J. Nerve growth factor and striatal glutathione metabolism in a rat model of Huntington's disease. *Restor Neurol Neurosci*. 2000;17(4):217-21.
145. Cruz-Aguado R, Francis-Turner L, Diaz-Suarez CM, Bergado J. NGF prevents changes in rat brain glutathione-related enzymes following transection of the septohippocampal pathway. *Neurochem Int*. 1999 Feb;34(2):125-30.
146. Morales-Chacon L, Baez-Martin M, Fernandez-Verdecia I, Lopez V, Diaz L. Follow-up study of the evolution of the quantitative EEG in intraventricular infusion of nerve growth factor in an aged baboon. *Rev Neurol*. 1997 Jun;25(142):850-5.
147. Castillo L, Martinez L, Grygar E, Hutter-Paier B. Characterization of proliferation and differentiation of EGF-responsive striatal and septal precursor cells. *Int J Dev Neurosci*. 2003 Feb;21(1):41-7.
148. Castillo-Diaz L, Castellano-Benitez O, Soto-Alonso J, Rosillo-Marti JC, Cuetara-Bernal K. The action of epidermal growth factor on the development of cultured striatum cells. *Rev Neurol*. 1997 Oct;25(146):1511-7.
149. Castillo-Diaz L, Cuetara-Bernal K, Garcia-Varona AY. Marrow stromal cells cultured in N2-supplemented medium: implications on the generation of neural cells. *Rev Neurol*. 2005 Jan 16;40(2):69-73.
150. Castillo L, Grygar E, Hutter-Paier B. Epidermal growth factor-responsive precursors with similar properties isolated from embryonic rat septum and striatum. *Rev Neurol*. 2000 Jul 1;31(1):26-31.
151. Garcia R, Aguiar J, Alberti E, de la Cuetara K, Pavon N. Bone marrow stromal cells produce nerve growth factor and glial cell line-derived neurotrophic factors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Apr 9;316(3):753-4.
152. Almaguer-Melian W, Merceron-Martinez D, Delgado-Ocana S, Pavon-Fuentes N, Ledon N, Bergado JA. EPO induces changes in synaptic transmission and plasticity in the dentate gyrus of rats. *Synapse*. 2016;70(6):240-52.
153. Almaguer-Melian W, Merceron-Martinez D, Pavon-Fuentes N, Alberti-Amador E, Leon-Martinez R, Ledon N, et al. Erythropoietin Promotes Neural Plasticity and Spatial Memory Recovery in Fimbria-Fornix-Lesioned Rats. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015 Nov;29(10):979-88.
154. Pedroso I, Bringas ML FAU - Aguiar A, Aguiar AF, Morales LF, Alvarez MF, Valdes PA FAU - Alvarez L, et al. Use of Cuban recombinant human erythropoietin in Parkinson's disease treatment. *MEDICC Rev*. 2012;14(1):11-7.
155. Alberti-Amador E, Garcia-Miniet R. Bone marrow stromal cells. An alternative source of restorative therapy in degenerative diseases of the central nervous system. *Rev Neurol*. 2003 Oct 16;37(8):752-8.
156. Hombach-Klonisch S, Panigrahi S, Rashedi I, Seifert A, Alberti E, Pocar P, et al. Adult stem cells and their trans-differentiation potential--perspectives and therapeutic applications. *J Mol Med (Berl)*. 2008 Dec;86(12):1301-14.
157. Alberti E, Los M, Garcia R, Fraga JL, Serrano T, Hernandez E, et al. Prolonged survival and expression of neural markers by bone marrow-derived stem cells transplanted into brain lesions. *Med Sci Monit*. 2009 Feb;15(2):BR47-BR54.
158. Alberti-Amador E, Garcia-Miniet R, Serrano-Sanchez T, Blanco-Lezcano L, Martinez-Marti L, Mendoza-Mari Y, et al. Evaluation of the survival of bone marrow mononucleate cells transplanted in a rat model of striatal lesion with quinolinic acid. *Rev Neurol*. 2005 May 1;40(9):518-22.
159. Fernandez CI, Alberti E, Mendoza Y, Martinez L, Collazo J, Rosillo JC, et al. Motor and cognitive recovery induced by bone marrow stem cells grafted to striatum and hippocampus of impaired aged rats: functional and therapeutic considerations. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Jun;1019:48-52.
160. Suarez-Monteagudo C, Hernandez-Ramirez P, Alvarez-Gonzalez L, Garcia-Maeso I, Cuetara-Bernal K, Castillo-Diaz L, et al. Autologous bone marrow stem cell neurotransplantation in stroke patients. An open study. *Restor Neurol Neurosci*. 2009;27(3):151-61.
161. Serrano T, Pierozan P, Alberti A, Blanco L, de la Cuétara Bernal K, González ME, et al. Transplantation of mononuclear cells from bone marrow in a rat model of Huntington's disease. *J Neurorestoratology*. 2016;4:1-11.
162. Cabrera-Gomez JA, Kurtzke JF, Gonzalez-Quevedo A, Lara-Rodriguez R. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *J Neurol*. 2009 Jan;256(1):35-44.
163. Robinson-Agramonte M, Reiber H, Cabrera-Gomez JA, Galvizu R. Intrathecal polyspecific immune response to neurotropic viruses in multiple sclerosis: a comparative report from Cuban patients. *Acta Neurol Scand*. 2007 May;115(5):312-8.
164. Cabrera-Gomez JA, Echazabal-Santana N, Real-Gonzalez Y, Romero GK, Junior SM, Gil Ocana MA, et al. Hereditary Melkersson-Rosenthal syndrome and multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005 Jun;11(3):364-6.
165. Penton-Rol G, Cervantes-Llanos M, Cabrera-Gomez JA, Alonso-Ramirez R, Valenzuela-Silva C, Rodriguez-Lara R, et al. Treatment with type I interferons induces a regulatory T cell subset in peripheral blood mononuclear cells from multiple sclerosis patients. *Int Immunopharmacol*. 2008 Jun;8(6):881-6.

166. Baez-Martin M, Cruz Menor M, Cabrera-Abreu I, Cabrera-Gomez JA, Galvizu-Sanchez R. Valor potencial evocado auditivo de latencia media en el estudio de personas con esclerosis multiple forma-brote-remision. *Rev Ecuat Neurol.* 2007;16(2):69-76.
167. Cabrera-Gomez JA, Santana E, Vals O, Casanova M, Alfaro I, Gonzalez-Quevedo A, et al. Clinical characterization of patients with multiple sclerosis defined in Cuba. *Rev Neurol* 1998 May;26(153):723-8.
168. Cabrera-Gomez JA, Lopez-Saura P. Recent advances in the treatment the nervous system disorders with interferon-alpha. *Rev Neurol.* 1999 Dec 16;29(12):1225-35.
169. Cabrera-Gomez JA, Santana-Capote E, Echazabal-Santana N, Diaz dIF, Casanova M, Gomez L, et al. Actual status of multiple sclerosis in Cuba. National cooperative group for the clinical trial "Recombinant interferon alpha-2b in multiple sclerosis". *Rev Neurol.* 2000 Sep 1;31(5):482-93.
170. Gomez-Fernandez L, Macias-Gonzalez RJ, Mustelier R, Estrada R, Gamez-Morales L, Paz-Sendin L. Investigation of corticospinal dysfunction in multiple sclerosis and motoneuron diseases using motor evoked potentials. *Rev Neurol.* 1996 Dec;24(136):1507-12.
171. Gomez-Fernandez L, Salas R, Calzada D, Maragoto C, Perez-Lache N, Sanchez-Catasus C, et al. Association of parkinsonism, dementia and amyotrophic lateral sclerosis as infrequent finding. *Rev Neurol.* 1999 Apr 1;28(7):738.
172. Hernandez-Valero E, Cabrera-Gomez JA, Valenzuela C. Clinical features of multiple sclerosis in Western Cuba. A comparison with two other regions in the country. *Rev Neurol.* 2004 May 1;38(9):818-23.
173. Hernandez-Valero E, Cabrera-Gomez JA. The influence of geographical background on the clinical and neurophysiological characteristics of patients with multiple sclerosis in Cuba. *Rev Neurol.* 2004 Feb 16;38(4):311-5.
174. Robinson Agramonte MA, Reiber H, Dorta Contreras AJ, Hernandez DE. Intrathecal oligoclonal and polyspecific immune response in multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 2001 Nov 1;33(9):809-11.
175. Robinson-Agramonte MA, Goncalves CA, Portela LV, Saiz-Hinarejos A, Osés JP, Motta LS, et al. Differential regulation of IgG-NMO autoantibodies on S100Beta protein and disability in relapsing neuromyelitis optica. *Neuroimmunomodulation.* 2010;17(3):177-9.
176. Cabrera-Gomez JA, Kister I. Conventional brain MRI in neuromyelitis optica. *Eur J Neurol.* 2012 Jun;19(6):812-9.
177. Cabrera-Gomez JA, Quevedo-Sotolongo L, Gonzalez-Quevedo A, Lima S, Real-Gonzalez Y, Cristofol-Corominas M, et al. Brain magnetic resonance imaging findings in relapsing neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2007 Mar;13(2):186-92.
178. Cabrera-Gomez J, Saiz-Hinarejos A, Graus F, Gonzalez-Quevedo A, Rodriguez-Rojas R, Quevedo-Sotolongo L, et al. Brain magnetic resonance imaging findings in acute relapses of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler.* 2008 Mar;14(2):248-51.
179. Cabrera-Gomez JA, Ramon-Perez L, Saiz A, Llerena-Fernandez P, Fernandez-Fernandez L, Ercilla G, et al. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis in sisters. *Mult Scler.* 2009 Feb;15(2):269-71.
180. Cabrera-Gomez JA, Bonnan M, Gonzalez-Quevedo A, Saiz-Hinarejos A, Marignier R, Olindo S, et al. Neuromyelitis optica positive antibodies confer a worse course in relapsing-neuromyelitis optica in Cuba and French West Indies. *Mult Scler.* 2009 Jul;15(7):828-33.
181. Penton-Rol G, Cervantes-Llanos M, Martinez-Sanchez G, Cabrera-Gomez JA, Valenzuela-Silva CM, Ramirez-Nunez O, et al. TNF-alpha and IL-10 downregulation and marked oxidative stress in Neuromyelitis Optica. *J Inflamm (Lond).* 2009;6:18.
182. Sanchez-Catasus CA, Cabrera-Gomez J, Almaguer MW, Giroud Benitez JL, Rodriguez RR, Bayard JB, et al. Brain Tissue Volumes and Perfusion Change with the Number of Optic Neuritis Attacks in Relapsing Neuromyelitis Optica: A Voxel-Based Correlation Study. *PLoS One.* 2013;8(6):e66271.
183. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Guridi M, Macias R, Ramos E, Linazasoro G, et al. Cirugía de los trastornos del movimiento y función de los ganglios basales. *Neurología.* 2014;15(Supl 5):37-49.
184. Sanchez-Catasus CA, Cabrera-Gomez J, Almaguer MW, Bosch BJ, Rodriguez RR, Valdes-Sosa P. The number of optic neuritis attacks is a potential confounder when comparing patients with NMO vs. controls by voxel-based neuroimaging analysis. *Acta Radiol.* 2016 Aug;57(8):985-91.
185. Calzada Sierra DJ, Gomez FL, Maragoto C. Neurorhabilitation in multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 2001 Nov 16;33(10):1000.
186. Robinson Agramonte MA. *Translational Approaches to Autism Spectrum Disorder.* Heidelberg: Springer; 2015.
187. Inga Jacome MC, Morales Chacon LM, Vera CH, Maragoto RC, Whilby SM, Ramos HL, et al. Peripheral Inflammatory Markers Contributing to Comorbidities in Autism. *Behav Sci (Basel).* 2016 Dec 14;6(4).