

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

Departamento de Psicobiología



**ESTUDIO SOBRE LOS EFECTOS DEL TRATAMIENTO
COMBINADO (FÁRMACO Y ESTIMULACIÓN
COGNITIVA) EN LA RECUPERACIÓN DE LAS
FUNCIONES COGNITIVAS EN LA ENFERMEDAD DE
ALZHEIMER**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Carmen Requena Hernández

Bajo la dirección del Doctor:

Tomás Ortiz Alonso

Madrid, 2003

ISBN: 84-669-2384-5

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE
MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE PSICOBIOLOGÍA

**ESTUDIO SOBRE LOS EFECTOS DEL
TRATAMIENTO COMBINADO
(FARMACO Y ESTIMULACIÓN COGNITIVA)
EN LA RECUPERACIÓN DE
FUNCIONES COGNITIVAS EN LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Carmen Requena Hernández

León, 2003

Director: Dr. Tomás Ortiz Alonso

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación nunca podría haberse realizado sin el asesoramiento y la colaboración de muchos profesionales y amigos a los que envié mis más sinceros agradecimientos:

- A los trabajadores del Centro de Día “ODÓN ALONSO” especialmente a D^a M^a Asunción Mata Ferrero que tanto ha facilitado mi labor de forma desinteresada.
- A mi director de tesis el Dr. Tomás Ortiz Alonso por su confianza, apoyo y paciencia.
- Al médico de Atención Primaria del Centro de Salud “José Aguado” de León Dr. Miguel García López y al Dr. Ramón Collado Bayona especialista en neuropsiquiatría del Centro de Salud “José Aguado” de León por su comprensión y ayuda inestimable para llevar a cabo este proyecto.
- A mis amigos, por su comprensión y cariño, especialmente a D. Miguel Ángel Estrada Blanco por sus consejos y ayuda, como especialista en Lengua y Literatura.
- Al Dr. Julen Susperregui Lesaca, profesor del Departamento de Matemáticas de la Universidad de León, y D. Carlos Puente Pérez por su colaboración en el procesamiento y análisis estadístico de los resultados.
- A los laboratorios Pzifer por hacer financiado el programa de Estimulación Cognitiva.

A todas las personas que se hacen a sí mismas...

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
1.1. BREVE RESEÑA HISTÓRICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	4
1.2. ASPECTOS GENERALES DE LAS DEMENCIAS	7
1.3. FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	17
1.3.1. Factores sociodemográficos	19
1.3.2. Factores genéticos	22
1.3.3. Condiciones premórbidas	24
1.3.4. Otros factores	29
1.3.5. Factores de riesgo cardiovascular	32
1.3.6. Estilo de vida	37
1.4. TEORÍAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	39
1.4.1. Teorías etiológicas	43
1.4.2. Teorías etiopatogénicas	46
1.5. LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER TÍPICA Y ATÍPICA	55
1.6. EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	64
1.6.1. Envejecimiento normal	64
1.6.2. Demencia	66
1.6.3. Objetivos de la evaluación neuropsicológica	72
1.6.4. Neuroimagen	78

<u>2. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</u>	87
2.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	88
2.1.1. Tratamiento sintomático	89
2.1.2. Otros grupos farmacológicos implicados en el tratamiento	97
2.1.3. Tratamiento por grupo de síntomas	101
2.2. ESTRATEGIAS ASISTENCIALES SEGÚN LA FASE DE DETERIORO	107
2.3. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO	113
2.3.1. Capacidad de aprendizaje	115
2.3.2. Modelo teórico involutivo	118
2.3.3. Neuroplasticidad	122
2.3.4. Redundancia de sistemas	124
2.3.5. Psicoestimulación	124
<u>3. BASES EXPERIMENTALES</u>	168
3.1. ENFOQUE FARMACOLÓGICO	168
3.2. ENFOQUE NO FARMACOLÓGICO	178
<u>4. JUSTIFICACIÓN</u>	198

<u>5. METODOLOGÍA</u>	203
5.1. OBJETIVOS GENERALES	203
5.2. HIPÓTESIS	203
5.3. SUJETOS	204
5.4. PRUEBAS	206
5.5. PROCEDIMIENTO	211
<u>6. RESULTADOS</u>	216
6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	216
6.2. ANÁLISIS DE DIFERENCIA DE MEDIAS	245
<u>7. DISCUSIÓN</u>	263
<u>8. CONCLUSIONES</u>	273
<u>9. BIBLIOGRAFÍA</u>	274
<u>10. ANEXO I</u>	353

1. INTRODUCCIÓN

1.1. BREVE RESEÑA HISTÓRICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una de las formas más comunes de demencia. En 1907, Alois Alzheimer describió un caso de demencia en una mujer en el que incluyó, como datos más significativos, la demencia progresiva, sin causa aparente, en su curso clínico, y la aparición de alteraciones anatomopatológicas, en el estudio postmortem del cerebro. Este caso “especial”, en su momento, ha pasado a ser el prototipo de una enfermedad neurodegenerativa, muy frecuente que amenaza con ser una de las mayores “epidemias” del siglo XXI, pues el porcentaje de “enfermedad de Alzheimer” en los mayores de 65 años asciende progresivamente hasta alcanzar valores del 50% en los centenarios. Por ello, el estudio de las causas y de los mecanismos patogénicos de este proceso patológico tiene no sólo un interés médico sino también una gran importancia social, económica y política.

Sobre este tema se han publicado en el mundo miles de artículos científicos cada año en los últimos cinco años, pero todavía se sigue sin tener un conocimiento exacto de las causas que producen la EA ni de los mecanismos por los que se llega a esta demencia. Una razón de peso para no haber resuelto la etiopatogenia radica en el hecho de que esta enfermedad sólo la padece el hombre, y no hay sustancia o mecanismo capaz de reproducirla en un modelo animal (Toledano, 1992; Toledano, 1992). Sin embargo, se han podido estudiar muchos aspectos de la enfermedad en los cerebros humanos postmortem y, también, muchos mecanismos patogénicos propuestos se han comprobado en modelos animales en los laboratorios de investigación (Bartus y cols., 1982; Toledano, 1992; Toledano, 1992).

Desde el punto de vista etimológico, el término demencia se deriva del latín demens, dementatus, “sin mente”. Desde que apareció por primera vez en el ámbito cultural –en el poema De rerum natura de Tito Lucrecio (siglo I a.C.) y en el ensayo de Cicerón (106-43 a.C.), De senectute- y en el contexto médico, en la

enciclopedia de Celso (siglo I a.C.), este concepto se ha aplicado de forma imprecisa para describir cualquier estado de deterioro cognitivo y la conducta anormal e incomprensible. Durante siglos, la relación entre los conceptos de demencia y envejecimiento ha sido ambigua y confusa; de hecho no fue hasta el siglo XIX, con la implantación del método anatomopatológico en el estudio de las enfermedades, cuando se pudieron diferenciar ambos procesos y se definió el concepto de demencia (Berrios, 1990).

El primer diccionario que recogió una definición del término demencia fue el *Physical Dictionary* de Blancard (1729, pág. 21), en él aparecía con el significado de “deficiencia mental extrema, sin mente o extinción de la imaginación o el juicio” Berrios (1994). Unos años más tarde, en 1754, la famosa *Enciclopedia Francesa* de Diderot y d’Alambert, presentó una definición médica y legal de demencia como síndrome, con múltiples etiologías, con posibilidad de curación en algunos casos y sin una edad determinada de padecimiento. Sin embargo, no será hasta 1822, fecha en la que Bayle demostró la relación existente entre los síntomas físicos y mentales de la parálisis con una aracnoiditis crónica. A raíz de estos trabajos, Esquirol (1772-1840) cambió la concepción de demencia que aprendió de Pinel (1745-1826), y en su tratado sobre las enfermedades mentales aparecía definida desde un punto de vista muy parecido al actual, como un trastorno cerebral cuyas características más importantes eran los trastornos de memoria, atención y juicio, distinguiéndose tres variedades de demencia: aguda, crónica y senil. Martínez - Lage y col., (1996) recogen la frase que escribió Esquirol en 1838 para diferenciar la persona con demencia de la persona discapacitada mental: “El demente es un hombre que se ve privado de las facultades que anteriormente disfrutó, es un hombre rico que va a ser pobre. Sin embargo, el discapacitado mental ha vivido sin un duro y en la miseria mental toda su vida”. Otro autor destacado de finales del siglo XIX fue Kraepelin. Utilizó el término de “demencias orgánicas” para referirse a las psicosis con origen de alteraciones en el sistema nervioso, lo que le ha valido la crítica de diferentes autores por crear una gran confusión terminológica, que dada la gran influencia de su obra, ha llegado prácticamente hasta nuestros días reflejada, por ejemplo, en la *Clasificación Internacional de Enfermedades* de la Organización Mundial de la

Salud (OMS) (CIE-9), donde las categorías de los trastornos mentales orgánicos van precedidas siempre del término psicosis (Sanjuan Arias y col., 1990).

En los últimos años del siglo XIX y primeros del siglo XX comenzaron a definirse diferentes variedades de demencia, como la demencia senil, la demencia arterioesclerótica y algunas formas de demencia subcortical. En 1872 se describió la enfermedad de Huntington. Binswanger introdujo, en 1898, el término de demencia presenil. Pick en 1904 caracterizó la enfermedad de Pick como un tipo de demencia senil con trastornos amnésicos y emocionales. En 1907, A. Alzheimer presentó el caso de una mujer que con sólo 51 años presentaba los síntomas clásicos de la demencia senil; algunos autores consideraron el hallazgo como la presentación de una nueva enfermedad que fue bautizada por Kraepelin en 1910 como la enfermedad de Alzheimer (Berrios, 1994). Noguchi presentó, en 1913, la sífilis como causa etiológica de la parálisis general, con lo que se estableció ésta como un tipo diferenciado de demencia. En la década de los 20 se conoció el síndrome de Creutzfeld-Jakob. Todos estos estudios, y sobre todo la implantación del modelo cognitivo a comienzos de 1900, fueron delimitando el concepto de demencia, cuyo rasgo esencial era el deterioro intelectual (Berrios, 1989; Berrios, 1990). Algunos investigadores intentaron explicar este fenómeno de carácter irreversible, considerando que este deterioro mental de la vejez era la consecuencia de la deficiente duración de las neuronas corticales superiores.

Durante la primera mitad del siglo XX hubo un cierto abandono del tema de las demencias, que se vio reflejado en las pocas referencias que tenían los tratados de neurología y psiquiatría de la época. Este desinterés se vio subsanado con la aparición del trabajo de Sir Martin Roth en 1955. Este autor recopiló toda la información disponible sobre dos cohortes de ancianos que estaban ingresados en el Graylingwell Hospital. Dividió a los pacientes en cinco grupos y tras estudiar la evolución de los mismos, llegó a la conclusión de que los trastornos mentales de las personas mayores eran heterogéneos, con condiciones definibles y con pronósticos distintos. Había, por tanto, que separar la demencia senil, la demencia presenil o la enfermedad de Alzheimer, la demencia arterioesclerótica, la depresión o los estados confusionales (Lishman, 1994). Esta investigación abrió la puerta al estudio científico que relaciona los datos clínicos, que presenta el paciente durante su vida, con los datos histológicos de los cerebros después de la

muerte. Siguiendo esta línea, su grupo de colaboradores en Newcastle demostraron, por una parte, que el número de placas seniles y ovillos neurofibrilares en determinadas áreas corticales correlacionaban con la severidad de la demencia y, por otra parte, que el volumen de tejido cerebral afectado por los infartos correlacionaba con la intensidad de la demencia arterioesclerótica. Otra línea de investigación que se desarrolló en los años 50 y 60 fue el estudio de las afinidades genéticas de las demencias. Entre estos trabajos cabe destacar los de Kallmann, en 1956, y los de Larsson y su grupo en 1963, sobre la demencia senil parenquimatosa (Lishman, 1994).

Los estudios que se realizaron durante la década de los 70 señalaron a la enfermedad de Alzheimer como la causa más frecuente de demencia en los países occidentales, y la convirtieron en el modelo para estudiar los aspectos bioquímicos, etiopatogénicos, epidemiológicos, clínicos, sociales, etc., de las demencias. En 1977, el Medical Research Council (MRC) (Consejo de Investigaciones Médicas), de Gran Bretaña, declaró el estudio de las demencias como área prioritaria, gesto que ha sido seguido por todas las instituciones científicas, incluidas las españolas. Todo esto ha favorecido que el mayor interés de los investigadores se haya visto reflejado en el crecimiento vertiginoso del número de revistas, libros, conferencias, congresos y jornadas que se publican y celebran cada año.

1.2. ASPECTOS GENERALES DE LAS DEMENCIAS

La demencia es uno de los mayores problemas de salud a los cuales nos enfrentamos en el presente siglo, aunque en cierta manera el problema siempre ha existido. Sin embargo, el factor que da la presente importancia a las demencias es el demográfico. En efecto, el número total de personas ancianas se incrementa en las naciones industrializadas. Entre 1900 y 1980, la esperanza de vida en los países industrializados ha crecido en un 50%, produciendo un incremento del 20-40% en el número de personas con más de sesenta y cinco años (Bergener y col, 1989).

Los datos más relevantes de la frecuencia en que aparece la EA y otras demencias y sus factores de riesgo están bien documentados en grandes estudios epidemiológicos de carácter longitudinal, como el Framingham Study, East Boston Community-Based, Nottingham Longitudinal Study, o el The Rotterdam Study, los cuales constatan que tanto la prevalencia como la incidencia de la EA se incrementan a partir de los 65 años, y se duplican a partir de los 85 años (Bachman y cols., 1993; Hebert y cols., 1995; Morgan y cols., 1993; Breteler y cols., 1992; Van Duijn, 1996; Ott y cols., 1998).

Si analizamos la cifra de incidencia de demencia desglosada por grupos etarios, ésta se sitúa en el 1,3/100/año para el grupo de edad de 75-79 años; 3,5/100/año para el grupo de 80-84, y para el de 85 años y más se incrementa hasta el 6,0/100/año, pudiéndose observar un evidente aumento exponencial relacionado con la edad. El 70% de esta cifra de incidencia corresponde a la EA, (Bachman y cols., 1993; Hebert y cols., 1995; Aronson y cols., 1991).

La revisión de los estudios poblacionales clinicoepidemiológicos, en personas mayores de 65 años en el ámbito estatal, cifran la prevalencia del trastorno cognitivo y demencia en España entre el 10 y el 14% (Bermejo y col., 1990; Boada y cols., 1995; Lobo y cols., 1990; López-Pousa y cols., 1995; López-Pousa y cols., 1995; Manubens y cols., 1995; Pi y cols., 1996).

Esta prevalencia sobrepasa el 50% cuando se trata de grupos poblacionales institucionalizados, bien en centros residenciales asistidos o en centros sociosanitarios de convalecencia y de larga estancia (Boada y cols., 1995; Boada y cols., 1998).

Según diversos autores, la prevalencia de probable EA se cifra alrededor del 18,7% de entre los 75 a 84 años y del 47,2% en poblaciones de más de 85 años (Evans y cols., 1989; Fratiglioni y cols., 1991; Bachman y cols., 1992; Liu y cols., 1995).

La prevalencia de la EA presenta una tendencia a aumentar en los últimos años, pero lo más probable es que este dato se relacione con la mejoría de los cuidados y la mayor supervivencia de los pacientes, y no con un aumento de la incidencia de la enfermedad.

En la actualidad un nuevo factor que cambia todos los datos epidemiológicos es la demencia en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Todas las estadísticas de prevalencia de demencia están confeccionadas sin contemplar el deterioro cognitivo que afecta a un grupo de los pacientes con SIDA. Si añadiéramos este grupo, la prevalencia aumentaría aunque claro está sobre todo para los grupos de edad más jóvenes.

Demencia es el declive de las funciones cognitivas en comparación con el nivel previo de funcionamiento del paciente, determinado por la historia de deterioro y por las alteraciones apreciadas en el examen clínico y mediante tests neuropsicológicos. Un diagnóstico de demencia no se puede realizar cuando el nivel de conciencia está alterado por delirium, estupor o coma, o cuando otras alteraciones impiden el adecuado examen del estado mental. El diagnóstico de demencia es conductual y no se determina por la tomografía computerizada (TC), el electroencefalograma (EEG) u otras pruebas de laboratorio, aunque ciertas causas específicas de demencia pueden ser identificadas por estos medios (McKhann y cols., 1984).

Hay dos creencias erróneas, relativas al concepto de demencia, que a menudo se encuentran en algunos libros que me gustará aclarar. La primera es que la definición requiere que el defecto cognitivo sea suficientemente grave como para impedir una vida social o laboral normal, si se es estricto en exigir que impida una vida normal, estaremos diagnosticando a los pacientes en un estado evolutivo excesivamente avanzado como para poder adoptar medidas terapéuticas en el momento en que tienen su mayor eficacia; aspecto que hemos observado en nuestra investigación, ya que cuando hubo que seleccionar a pacientes con niveles I y II de FAST (Functional Assessment Staging) nos fue bastante difícil y entre otras razones los profesionales de la salud nos aclaraban que habitualmente los enfermos acudían muy tarde a las consultas; cuando el deterioro estaba muy avanzado.

El otro hecho es la palabra “memoria”. Si bien es verdad que la EA presenta como síntoma predominante e inicial la pérdida de memoria, este hecho no es aplicable a la totalidad de las demencias, degenerativas o no.

Las demencias pueden ser clasificadas según diferentes criterios; la edad de inicio, la etiología, los signos neurológicos acompañantes o si son o no tratables. La clasificación etiológica distingue entre las demencias y las enfermedades que cursan con demencia. Las primeras serían las primarias, como Alzheimer o Pick, y las segundas las secundarias, asociadas a hidrocefalia, enfermedades metabólicas, etc. Las demencias tratables son aquellas cuyo curso de deterioro puede ser detenido; en ciertos casos son potencialmente reversibles como las causadas por enfermedades vasculares, intoxicaciones, infecciones, tumores y otras.

El concepto de demencia degenerativa primaria hace referencia a aquellas demencias que no tienen en la actualidad una etiología conocida y que son enfermedades propias del sistema nervioso central.

Dentro de este esquema pueden encuadrarse diferentes subclasificaciones, pero en el epígrafe de las demencias degenerativas la más práctica es la que clasifica la enfermedad por la sintomatología predominante (cuadro 1)

Cuadro 1: Demencias primarias

Enfermedades degenerativas en las que predomina la demencia

- Enfermedad de Alzheimer.
- Demencia con cuerpos de Lewy.
- Degeneración frontotemporal.

Enfermedades degenerativas con trastorno del control motor

- Enfermedad de Huntington.
- Enfermedad de Parkinson.
- Forma familiar con parkinsonismo de la degeneración frontotemporal.

-
- Parálisis supranuclear progresiva.
 - Degeneración corticobasal.
 - Atrofias multisistémicas.

Otras

- Heredoataxias.
 - Degeneraciones cerebrales focales.
-

De todas ellas, probablemente por ser la que desde hace más tiempo ha centrado la atención de los investigadores, los criterios mejor validados son los de la EA, ya que el resto de las demencias degenerativas primarias comienzan a ser bien conocidas en los últimos veinte años. En este sentido, los criterios DSM-III-R y del National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke-AD and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (McKhann y cols., 1984) han demostrado en diferentes estudios una buena sensibilidad para el diagnóstico de EA probable (81%, con un rango entre 49-100%), con una menor especificidad (70%, con un rango entre 47-100%). Si el diagnóstico es de EA posible, mejora la sensibilidad (93%, con un rango entre 85-96%), empeorando notoriamente la especificidad (48%, con un rango entre 32-61%).

Para el resto de las enfermedades degenerativas que presentan como síntoma fundamental la demencia, la sensibilidad y especificidad de los criterios elaborados son peores; así, en el documento citado anteriormente, elaborado por el subcomité de estándares de calidad de la Academia Americana de Neurología (Practice parameter, 2001), consideran que son criterios aplicables, pero que deben ser mejorados.

Como datos representativos hay que citar que la sensibilidad para el diagnóstico de enfermedad por cuerpos de Lewy difusos utilizando los criterios del Consorcio de Lund y Manchester (McKeith y cols., 1996) es baja (58%, con

un rango entre 34-75%), con una buena especificidad (87%, con un rango entre 71 y 94%).

Si se utilizan los criterios del Consorcio de Lund y Manchester para el diagnóstico de demencia frontotemporal (Miller, y cols., 1997), la sensibilidad también es baja, entre un 63% y un 73%, con una especificidad bastante mejor, entre un 97% y un 100%.

Demencias secundarias hacen referencia a dos apartados: la demencia vascular, individualizada por su frecuencia, y las restantes demencias secundarias.

La demencia vascular también puede subclasificarse desde diferentes puntos de vista, pero la más adecuada nos parece relacionada con el mecanismo de producción, siendo fundamentalmente las provocadas por mecanismos isquémicos o hipóxico-isquémicos y las de causa hemorrágica.

Sin embargo, es necesario recordar que independientemente del mecanismo de producción de la lesión en la patología cerebrovascular, la propia topografía lesional es un condicionante fundamental en la aparición de los síntomas. Por tanto, la clasificación de la demencia vascular engloba tres grandes mecanismos para causar la aparición del síndrome demencia. Si se considera que la demencia es secundaria a mecanismos isquémicos, existen tres grandes grupos. El primero sería el que se relaciona con la aparición de una demencia relativamente aguda en los tres meses siguientes a un infarto cerebral localizado en lo que se ha denominado “áreas críticas” (como cabeza del caudado y tálamo) (Martínez Lage y col., 2001). La peculiaridad de este fenómeno es que la demencia puede aparecer tras un infarto único. El segundo mecanismo sería la presencia de múltiples infartos que sumen un volumen suficiente de corteza cerebral dañada. El tercer mecanismo sería la presencia de infartos lacunares múltiples en sustancia blanca o lesiones extensas periventriculares, causadas por enfermedad de pequeño vaso (cuadro 2). Desde el punto de vista clínico es fácil deducir que los síntomas en estos pacientes pueden ser muy diferentes, adoptando un patrón semiológico de demencia cortical, demencia de perfil frontosubcortical o un patrón mixto entre ambos.

Cuadro 2: Demencias secundarias

Isquémicas

- Demencia por infarto estratégico.
- Demencia multiinfarto.
- Demencia por enfermedad de pequeños vasos.

Isquémico-hipóxicas

- Encefalopatía anoxicoisquémica.
- Infartos incompletos de sustancia blanca.
- Infartos de territorio frontera.

Hemorrágicas

- Hemorragia subaracnoidea.
- Hematoma cerebral.
- Hematoma subdural crónico.

Los criterios que se recomiendan para el diagnóstico de demencia vascular son los del National Institute of Neurologic Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN), que presentan una sensibilidad escasa en los diferentes estudios (50%, con un rango entre 20-89%), pero con alta especificidad (87%, con un rango entre 64-98%).

La clasificación de las demencias secundarias no vasculares es larga y compleja, por lo que mencionaremos las causas más importantes.

En el anciano se calcula que hasta un 5% de los sujetos pueden ser portadores de alteraciones metabólicas como niveles moderadamente bajos de vitamina B12 aunque la etiología de su demencia puede ser degenerativa primaria tipo Alzheimer. El hallazgo de anomalías analíticas debe ser corregido, ya que estos factores de comorbilidad asociada empeoran el pronóstico de la enfermedad.

Las más frecuentes son las que se relacionan con una causa endocrinometabólica, carencial y tóxica, incluida la toxicidad inducida por fármacos, que probablemente como causa de empeoramiento del rendimiento cognitivo en sujetos dementes sea más frecuente de lo que reflejan las series (Martínez Lage y col., 2001).

De las demencias de origen infeccioso presumiblemente la más frecuente en este momento sea la relacionada con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y sus complicaciones.

Considerando en este epígrafe la demencia por priones, por su característica de transmisibilidad, se recomienda la utilización de los criterios de Masters y cols., (1979) ya que cuando se utilizan para el diagnóstico de probable enfermedad de Jakob-Creutzfeldt era de un 97%.

Aunque son poco frecuentes, no hay que olvidar la posibilidad de encontrar hidrocefalias disreabsortivas, por su carácter parcialmente reversible (Martínez Lage y col, 2001). Al igual que se decía en el caso de las metabólicas, es importante considerar que muchos pacientes con demencia presentan atrofia de predominio subcortical que pueden hacer difícil el diagnóstico diferencial con la hidrocefalia utilizando pruebas de neuroimagen convencional. Se recuerda, asimismo, que no todos los pacientes con hidrocefalia mejoran tras la colocación de una válvula, por lo que hay que asegurar razonablemente el diagnóstico y plantearse la evacuación de líquido cefalorraquídeo por punción lumbar para valorar la respuesta clínica antes de plantearse un tratamiento neuroquirúrgico que presenta morbimortalidad.

Una de las demencias que aparece en el adulto joven es la relacionada con traumatismos craneoencefálicos, ya sea postraumática o pugilística, tal y como se

denomina a la demencia asociada a traumatismos craneoencefálicos de repetición (Martínez Lage y col., 2001).

Las otras etiologías, como son los defectos congénitos del metabolismo en el adulto, tumorales, paraneoplásicas o las asociadas a vasculitis, son raras. Aunque la demencia asociada a enfermedades desmielinizantes son escasas, es relativamente frecuente la aparición de trastornos del ánimo y de la conducta en pacientes con lesiones extensas de sustancia blanca, como expresión de síntomas asociados a deterioro de funciones cognitivas de perfil frontosubcortical (Martínez Lage y col., 2001).

Hay que mencionar específicamente las demencias relacionadas con patología psiquiátrica, ya que existe la impresión (que sostiene el Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología, 1999) de que la demencia depresiva no debe considerarse una “pseudodemencia”; sería una demencia que causaría en el paciente una alteración de sus funciones cognitivas, dificultándole realizar una vida normal, reversible con tratamiento farmacológico. Se ha de recordar nuevamente que los pacientes con demencia degenerativa primaria pueden presentar depresión como comorbilidad que debe tratarse siempre. Así lo aseguran Costa (2002); Cervilla (2002); Agüera y col., (2002) en la 18 th International Conference of Alzheimer’s Disease Internacional celebrada en Barcelona en Octubre de 2002.

Cada una de estas causas en sí misma es muy poco frecuente e incluso la suma de todas ellas constituye una causa rara de demencias. Realmente no existen cifras fiables sobre la incidencia y prevalencia real de cada una de estas enfermedades, ya que existe un sesgo importante según la procedencia de las mismas.

Las entidades principales de las cuales se ha de diferenciar las demencias (Cuadro 3) son el deterioro normal para la edad, la pseudodemencia depresiva, las disfunciones neurológicas focales y el estado confusional. El estado confusional agudo o delirio es un estado mental anormal con alteración de conciencia. El inicio es usualmente agudo y es reversible. En él, destaca la alteración global de la atención, que se muestra fluctuante. Pueden darse incoherencia, alucinaciones, insomnio o somnolencia y actividad psicomotora incrementada o disminuida.

Suele estar en relación con una causa orgánica. El delirio puede sobreponerse a la demencia implicando cierta dificultad diagnóstica. Se habla de pseudodemencia depresiva cuando tenemos una enfermedad depresiva con hallazgos clínicos sugestivos de demencia tales como retardo psicomotor, fallos de concentración, fatiga o alteraciones de memoria. Las lesiones cerebrales focales dan lugar a síndromes neuropsicológicos focales que pueden producir una alteración cognitiva y conductual grave que simule una demencia. Sin embargo, el carácter focal de los síndromes debe constatarse tanto en la exploración neuropsicológica (preservación de las otras funciones) como en un mayor funcionalismo social, laboral y familiar.

Cuadro 3: Esquema de los criterios DSM-III-R de demencia

- A. Pruebas evidentes de deterioro de la memoria a corto y largo plazo.
- B. Al menos uno de los siguientes síntomas:
- Deterioro del pensamiento abstracto.
 - Deterioro de la capacidad de juicio.
 - Otros trastornos de las funciones corticales, como afasia, apraxia, agnosia y “dificultades constructivas”.
 - Modificaciones en la personalidad.
- C. La alteración en A y B interfiere de forma significativa en las actividades laborales o sociales habituales, o en las relaciones con los demás.
- D. No aparece exclusivamente durante el curso de un delirium.
- E. Además 1) ó 2):
- 1) Demostración de una causa (o factor) orgánica específica que se estima etiológicamente relacionada con la alteración.
 - 2) En ausencia de tal evidencia, puede presuponerse un factor etiológico orgánico si la alteración no puede atribuirse a ningún tipo de trastorno mental no orgánico.
-

1.3. FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El que el 75% de las personas mayores de 80 años no padece demencia puede ser reflejo de que la importancia de la dotación genética individual es relativa en esta enfermedad probablemente la interacción con el ambiente, medio externo y estilo de vida de cada uno sea más determinante. Aparte de que los genes constituyen solamente una pequeña proporción del genoma total y de que la expresión de los mismos está controlada por hechos no codificados en el ADN –la evolución epigenética- las enfermedades complejas, multifactoriales y poligénicas, como es el Alzheimer, dependen sustancialmente en su aparición de factores exógenos (Riddihough y col., 2001). De ahí que no sea asumible que la heterogeneidad sintomática, evolutiva y de respuesta a fármacos anticolinesterásicos sea reflejo real de variaciones genotípicas (Martínez Lage, 1999).

Para asociar fenotipos y genotipos es fundamental la información clínica específica definida y mensurable. Estas cuestiones son la base del estudio de los factores de riesgo (también de los factores protectores) del Alzheimer. Si llegan a ser bien conocidos, cabe actuar para reducirlos y aun eliminarlos; cabe también la posibilidad de promover los factores protectores. Ningún factor de riesgo aislado es suficiente ni necesario por si solo para causar EA, que siempre será el resultado de un genotipo concreto actuando sobre un fenotipo determinado. Un ejemplo muy ilustrativo al respecto es considerar la relación tabaco/cardiopatía isquémica. No todo fumador padece enfermedad coronaria ni todo enfermo coronario ha sido fumador. Sin embargo, el tabaquismo es un rotundo factor de riesgo para sufrir cardiopatía isquémica (Martínez Lage y col., 2001).

Hay dos métodos diferentes para descubrir estos factores de riesgo: uno es el estudio caso-control; otro es el estudio longitudinal de cohortes, siempre más fiable, aunque más costoso y más difícil de realizar.

Nosotros revisaremos los factores de riesgo de EA conforme a la sistemática de Anthony Jorm (Jorm, 2000) que se esquematizan en la (Cuadro 4).

 Cuadro 4: Factores de riesgo de enfermedad de Alzheimer

Factores sociodemográficos

- Edad
- Género
- Etnia y nacionalidad.
- Geografía.

Historia médica anterior

- Traumatismo craneal.
- Uso de antiinflamatorios.
- Hormonas sexuales.
- Virus del herpes simple.

Factores genéticos y familiares

- Historia familiar
- Mutaciones causales.
- Genotipo apoE.
- Nuevos genes de susceptibilidad.
- Síndrome de Down.

Factores de riesgo cardiovascular

- Hipertensión arterial.
- Colesterol.
- Diabetes.
- Homocisteína, vitamina B12 y folato.
- Obesidad.
- Tabaco.
- Uso de estatinas.

Condiciones premórbidas

- Cociente intelectual y capacidad lingüística.
- Nivel educativo, escolarización y reserva cerebral.
- Reserva cognitiva y reserva cerebral.
- Otros factores variados de riesgo.

Estilo, hábito de vida y riesgos laborales

- Alcohol.
- Alimentación, dieta y antioxidantes.
- “Envejecer con gracia”.
- Riesgos profesionales.

- Personalidad premórbida, estrés y
Depresión.

1.3.1. Factores sociodemográficos

Edad

El envejecimiento personal, el cumplir muchos años, no es una enfermedad, pero la condición de ser mayor de 65-70 años es un terreno abonado para que surjan las enfermedades neurodegenerativas (Martínez Lage y cols., 2001). Al día de hoy no hay una explicación biogerontológica definitiva de esta conexión. Hay personas mentalmente sanas con edades entre 100 y 104 años cuyo cerebro muestra en la necropsia placas neuríticas y ovillos neurofibrilares en número y localización que cumplen criterios de EA (Newell y cols., 2001). Aparte de que este dato revela la insuficiencia de tales criterios en su redacción actual, el descubrimiento reciente de posibles interacciones entre depósitos de A-beta y ovillos tau obliga a incluir en el diagnóstico neuropatológico de Alzheimer la existencia de ovillos prefibrilares iniciales de neurodegeneración y ovillos “secundarios” al depósito de A-beta. Así se aclararán más las bases histopatológicas del envejecimiento cerebral sin EA por muy preclínica que sea. A la luz de los estudios epidemiológicos, la edad es el factor de riesgo más importante para sufrir Alzheimer. Hay unanimidad en que existe un aumento exponencial de las cifras de incidencia y prevalencia a medida que se cumplen años (Launer y col., 2000).

Si la incidencia de Alzheimer continuara aumentando exponencialmente en los nonagenarios y centenarios, entonces toda la población padecería esta enfermedad caso de que viviera los años suficientes. Mientras que si los niveles de incidencia se estancan entre los muy viejos, habría personas con 110-120 años que nunca desarrollarán tal afección (Jorm, 2000). La señora Jeannet Calmet murió a los 123 años sin síntomas de demencia.

Género

Se admite tradicionalmente que la prevalencia de Alzheimer es mayor en las mujeres que en los hombres. Se achacó esta diferencia a que las mujeres vivían más años una vez desarrollada la enfermedad. Pero los estudios de incidencia, siempre más válidos y consistentes, han confirmado esta preferencia de la afección por el sexo femenino. Los estudios de EURODEM, basados en 528 casos incidentes entre una cohorte de 28.768 personas seguida longitudinalmente demostraron fehacientemente que las mujeres tienen un riesgo relativo mayor para sufrir demencia y en particular Alzheimer (Launer y cols., 1999).

El hecho de que las mujeres vivan el último tercio de su existencia en situación de deficiencia estrogénica podría explicar la mayor prevalencia e incidencia en las mismas (Martínez Lage y cols., 2000). No son todavía concluyentes las eventuales diferencias clínicas, de historia natural, respuesta a fármacos anticolinesterásicos y neuropatológicas entre mujeres y hombres (Evans y cols., 1999). El factor escolarización (educación) no influye en el mayor riesgo femenino, aunque sí parece que el estatus APOE e4 positivo es más frecuente entre las mujeres.

Ahora que el metabolismo del colesterol está cobrando importancia en la patogenia del Alzheimer porque un factor de transcripción del mismo está ligado a proteasas, las diferencias hombre/mujer en cuanto a frecuencia de esta enfermedad podrían también radicar en el distinto metabolismo lipídico que hay entre uno y otro género (Esler y col., 2001).

Etnia

La población de afroamericanos mayores de 65 años está aumentando más rápidamente que el mismo segmento de población de raza blanca. Se creía que la prevalencia de demencia era igual entre ambas etnias o incluso un poco mayor en los afroamericanos (Farrer, 2001). Los efectos del estatus APOE e4 entre diferentes etnias no estaba aclarado. Los estudios transculturales (Japón, Hawai) y migratorios indicaron una interacción dinámica entre genes y ambiente. El primer estudio que demostró que la incidencia anual de Alzheimer ajustada por edades fue significativa y llamativamente más baja en los habitantes yoruba de Ibadán

(Nigeria) que en los afroamericanos de Indianápolis (Indiana) (yoruba, 1,15%, y afroamericanos, 2,52%, con semejantes intervalos de confianza) (Hendrie y cols., 2001). Si estos datos se confirman en el distrito de Nyeri (Kenia) y en otras poblaciones africanas, fortalecerían el argumento de que los factores ambientales y culturales, junto con los de predisposición genética, influyen notablemente en la incidencia de Alzheimer.

La frecuencia del alelo APOE e4 es semejante en Indianápolis, Nigeria, Tanzania y Kenia (Farrer, 2001). Más aún, la asociación e4/Alzheimer es insignificante entre los yoruba o tanzanianos, mientras que el estatus homocigótico e4/e4 está significativamente asociado con la EA en los afroamericanos, aunque en menor proporción que en los blancos. La dieta y el ejercicio pueden ser dos de ellos. (Hendrie y cols., 2001) encontraron menor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular entre los nigerianos que entre los afroamericanos. Si un factor modificable como es la dieta modula el riesgo, habría que aceptar un mayor peso de los factores ambientales en la aparición de Alzheimer y una mayor influencia de éstos en las complejas interacciones entre predisposición genética y desencadenantes ambientales (Farrer, 2001). Estos estudios son acicate para seguir buscando factores de riesgo en la aclaración etiológica de la enfermedad, singularmente el papel de la hipertensión arterial, arterioesclerosis e ictus de repetición, así como estilo de vida y el efecto deletéreo de ver mucho tiempo televisión (Different letters, 2001), teniendo siempre en cuenta que el diagnóstico de demencia y Alzheimer está muy sujeto a sesgos y errores entre los negros americanos (Stephenson, 2001).

Geografía

Los estudios EURODEM, ya mencionados anteriormente, señalan las diferencias geográficas regionales en la incidencia de demencia en Europa con índices más altos en los países del noroeste que en los del sur (Launer y cols., 1999). En los países occidentales del continente europeo la frecuencia del alelo APOE e4 disminuye en sentido norte-sur (Roses, 1999). En España la frecuencia de este alelo es semejante en Cataluña, Madrid y Asturias, aunque es mayor en Cantabria (0,11) (Martínez Lage, 1999). Hay reservas poblacionales como la de

Manitoba en que la prevalencia de Alzheimer es muy baja, lo mismo que en la India (Different letters, 2001).

1.3.2. Factores genéticos

Historia familiar

Es importante definir el significado de antecedentes familiares positivos ante un enfermo concreto que padece EA. Se refiere a la constatación de un diagnóstico de este tipo, realizado por un especialista, en al menos un familiar en primer grado (padres o hermanos) del paciente en cuestión. No se refiere ni mucho menos a un árbol genealógico con miembros varios afectados en cada generación, como es propio de enfermedades monogénicas con herencia mendeliana autosómica dominante.

La historia familiar así entendida es un factor de riesgo importante de Alzheimer. En el 50-60% del 99% de casos, que constituyen la enfermedad de inicio tardío (después de los 65 años), existe un familiar de primer grado que también padece o padeció la misma enfermedad (Selkoe, 2001).

La comprobación de historia familiar positiva depende naturalmente de la edad que alcancen sus miembros, puesto que si fallecen antes de los 65 años no habrá margen para desarrollar la enfermedad.

La influencia de historia familiar positiva depende de la edad del paciente. El riesgo es del 5% hasta los 70 años, 16% hasta los 80 y 33% hasta los 90 (Jorm, 2000).

Mutaciones causales

En rigor estas mutaciones causales no deberían considerarse como factor de riesgo porque tales mutaciones patogénicas son causa suficiente (con su penetrancia del 100% en prácticamente todos los casos), aunque no necesaria para originar EA. Un factor de riesgo determinado ni es suficiente ni es necesario para que aparezca esta afección.

Estas mutaciones responsables directas de Alzheimer familiar de presentación autosómica dominante de inicio precoz (antes de los 65 años) –las del gen de la proteína precursora de la amiloide en el cromosoma 21, descubiertas en 1991; las del gen de la presenilina 1 en el cromosoma 14, dadas a conocer en 1995, y las del gen de la presenilina 2, encontradas en el mismo año– son muy raras. Hay unas 24 familias en el mundo en las que se encontraron mutaciones del gen APP y unas 500 familias en las que se demostraron mutaciones del gen PS1. Sin embargo, el estudio de las mismas, de los productos del gen y de la conversión de estos genotipos en fenotipos neuropatológicos y biológicos (células, moléculas y proteínas) ha significado el hecho más trascendental para desentrañar la génesis, el mecanismo y las dianas terapéuticas del Alzheimer (Martínez Lage y col., 2001).

Genotipo APOE

La asociación entre el alelo APOE e4 y la EA no tiene replica (Myers y col., 2001). Sin embargo, desde hace tiempo han aparecido datos a favor de que el alelo e4 por sí solo no explica todo el riesgo de Alzheimer atribuido a este locus. Hay polimorfismos dentro del promotor del gen APOE que afectan su expresión (Artiga y cols., 1998). Hay una asociación entre el genotipo –491A/A, que es independiente del genotipo APOE, y, en enfermos mayores de 80 años, también el genotipo –219 se asocia con la enfermedad (Myers y col., 2001).

Genes de susceptibilidad

El dato de que un 42-68% de enfermos de Alzheimer no son portadores del alelo e4 es indicativo de que otros factores genéticos y ambientales han de estar implicados en la forma de inicio tardío de la enfermedad (Myers, y col., 2001).

La búsqueda de estos nuevos genes de susceptibilidad se está realizando mediante estudios de genes candidatos y mediante rastreo del genoma completo. Los resultados aún no son definitivos (Myers y col., 2001). Hay investigaciones demostrativas de ligamiento en los cromosomas 6, 9, 10 y 12. También se implica

a los polimorfismos de la interleucina -1, sobre todo la 1 alfa. La secuenciación del genoma humano es un punto de partida muy importante en este terreno.

Síndrome de Down

Virtualmente todas las personas con síndrome de Down presentan en sus cerebros a la edad de 40-50 años lesiones características del Alzheimer. Sin embargo, la prevalencia de demencia en estos sujetos a tales edades no es ni mucho menos del 100%. Se van esclareciendo las razones de esta relación síndrome de Down y EA. La beta-secretasa BACE2 (pepsina de la familia de las aspartil proteasas) se codifica en el cromosoma 21 –extracopiado en el síndrome de Down-, lo que levanta la posibilidad que tal proteasa contribuya a la aparición del fenotipo patológico del Alzheimer en los pacientes downianos por producir en los mismos más A beta desde su nacimiento. Pero BACE2 existe en poca cantidad en el cerebro, por lo que es más probable que sea la duplicidad del gen APP, también en el cromosoma 21, la responsable de la asociación que hay entre estas dos entidades. Argumenta en este sentido la observación de un paciente con Down por traslocación en el cual la porción distal del cromosoma 21 estaba duplicada, pero el punto de corte era telomérico al gen APP. Su fenotipo era downiano típico, pero en su cerebro no había depósito de A beta (Selkoe, 2001).

Por otra parte, se discute aún si una historia familiar de síndrome de Down o las madres de estos sujetos tienen mayor riesgo de padecer Alzheimer (Jorm, 2000).

1.3.3. Condiciones premórbidas

Cociente intelectual

Produjo mucho impacto el trabajo de Snowdon y cols., (1996) de correlacionar la capacidad lingüística en la juventud con la aparición de Alzheimer en la vejez. Las monjas de la orden de Nôtre Dame, de Kentucky, acordaron someterse a revisiones neurológicas longitudinales y donaron sus cerebros para examen neuropatológico tras su muerte. Todas ellas habían escrito

una carta autobiográfica cuando tenían alrededor de 20 años, en el momento de la postulación de ingreso al convento. La menor densidad de ideas en tal texto se correlacionaba positivamente con la presencia de EA y con la carga de ovillos neurofibrilares en sus cerebros. Se encontró así una asociación recíproca entre nivel cognitivo-educativo bajo en la juventud y padecimiento de esta enfermedad.

Mucho más elocuente aún fue el estudio de la relación entre la capacidad mental de los niños escoceses de Aberdeen nacidos en 1921 –medida con el Moray House Test, administrado al pasar de la enseñanza primaria a la secundaria- y la subsiguiente aparición de demencia en la vejez (Whalley y cols., 2000). La demencia de inicio antes de los 65 años, la que teóricamente es “más genética”, no guardaba relación con las puntuaciones del test de capacidad mental realizado a los 11 años. Sin embargo, cuando tales puntuaciones eran bajas correspondían a las personas que padecieron demencia de inicio tardío, después de los 65 años, la forma “menos o no genética”. La población estudiada tuvo probablemente en su infancia condiciones de vida, alimentación, circunstancias socioeconómicas, oportunidades educativas, nivel de salud, etc., bastante semejantes. Estos datos apoyan sólidamente que la capacidad mental en la infancia modifica la propensión a padecer demencia en la edad senil, aun cuando se desconozcan los mecanismos biológicos subyacentes. Quizás una capacidad mental infantil baja configura un estilo de vida en la edad adulta y determina una situación socioeconómica en la que los factores de riesgo cerebrovascular puedan aparecer más fácilmente (Martínez Lage y col., 2001).

Si se afirma que la etiología del Alzheimer actúa ya en la etapa de la maduración y el desarrollo cerebrales entonces las puntuaciones bajas en los test de inteligencia infantil pueden ser reflejo de inicio de la enfermedad en tal momento (Letteneur y cols., 2000). Tal eventualidad, a su vez, determinaría un escaso rendimiento escolar, una menor oportunidad de acceder a niveles de enseñanza superior y aun influiría en el estilo de vida adulta. Es decir, un nivel educativo bajo sería la consecuencia de una presunta EA infantojuvenil, no su causa en la vejez.

Nivel educativo

Hay datos epidemiológicos consistentes a favor de que cuanto mayor sea el nivel educativo que se alcanza en la vida, menor será la probabilidad de sufrir demencia en edades avanzadas (especialmente en las mujeres) (Letteneur y cols., 2000). Los mecanismos biológicos implicados en esta beneficiosa asociación pueden ser varios, pero entre ellos destaca que a mejor educación y estado socioeconómico corresponde menor enfermedad vascular cerebral (Del Ser y cols., 1999).

Estudios epidemiológicos realizados en Appignano (Italia), sur de Francia (PAQUID), Estocolmo, Finlandia y Ashkelon (Israel) confirmaron parcialmente la hipótesis de que un mayor nivel educativo podía proteger frente a la demencia. Katzman comprobó en un estudio realizado en la peculiar población china de Shangai que los mayores de 75 años sin escolarización alguna, o con muy bajo nivel educativo, tenían demencia con más frecuencia; la prevalencia se duplicaba entre los analfabetos frente a los que habían recibido enseñanza elemental o media (Katzman, 1993).

Para Katzman (1993) el efecto protector de la instrucción y educación cumplía los criterios de consistencia, solidez y dosis-respuesta exigidos para tal catalogación, llegando a afirmar que los “hallazgos recientes de que los cambios cognitivos en la EA son ampliamente dependientes de la densidad sináptica neocortical proporcionan una base específica para el concepto de “reserva cerebral”. Proponemos –añadía- que la educación (escuela secundaria comparada con ausencia de estudios) aumenta la reserva cerebral al incrementar la densidad sináptica en la corteza de asociación, lo que conduce a retrasar los síntomas entre cuatro y cinco años en los sujetos con Alzheimer (y probablemente otras demencias) y, por consiguiente, a reducir a la mitad la prevalencia”.

Han sido estudiadas más rigurosamente desde entonces las nociones de reserva cerebral y cognitiva premórbida. Del Ser y cols (1999) estudiando una serie de 87 enfermos con demencia con confirmación necrópsica del diagnóstico específico, proponen lo que llaman la hipótesis brain battering como alternativa a la de reserva cerebral. Ellos asumen que las personas con niveles educativos más altos y estatus socioeconómico más elevado están expuestas a menos agresiones repetidas de toda índole contra la salud, gozan de un estilo de vida más saludable

y reciben cuidados médicos de mejor calidad. Todo ello consigue que sus cerebros sean más sanos, especialmente con menos lesiones de pequeño vaso que tanto contribuyen a la aparición de demencia (Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study, 2001).

A la hipótesis que sostiene la existencia de una relación educación/demencia y Alzheimer se le ha querido dar nuevo ímpetu recurriendo a los estudios de imagen cerebral. Ya se había dicho que los sujetos con menor perímetro cefálico tenían mayor riesgo de presentar la enfermedad según Schofield y cols., (1997) y tendían a iniciar los síntomas más tempranamente según Schofield y cols., (1995). Se quería ver en el tamaño craneal un índice indirecto del desarrollo cerebral hasta la adolescencia y en él un factor de susceptibilidad. Se recurrió al estudio mediante resonancia magnética cuantitativa y se encontró una relación entre el nivel educativo y el grado de atrofia cerebral asociado a la edad compatible con la hipótesis de la reserva (Coffey y cols., 1999).

Sin embargo, cuando en lugar de tomar en consideración el grado de atrofia cortical se estimó el volumen intracraneal total (que es independiente del grado de atrofia) mediante RM semiautomática, no se apreció diferencia entre los enfermos y los controles (Jenkins y cols., 2000). Esto está en contra de que un mayor volumen cerebral conseguido por una mejor y mayor educación signifique una mayor reserva cerebral protectora de Alzheimer. En definitiva, la hipótesis de la reserva cerebral o cognitiva entendida como condicionada por factores genéticos y ambientales, tal como la explican Cummings y cols., (1998), ha de tomarse en consideración en las enfermedades cerebrales, pero no como un mecanismo específico de una enfermedad concreta, sino como un umbral que cada uno tiene para que ante una lesión/disfunción cerebral aparezcan o no síntomas, o sean más o menos intensos. Los genes gobiernan la densidad sináptica, capacidad intelectual congénita, tamaño y peso cerebrales, eficiencia neuronal, etc. El ambiente, a través de la educación recibida, el medio en el que se vive, las infecciones de la infancia, las condiciones de nutrición, la riqueza o privación sensorial y emocional, etc., interactúan decisivamente con los genes. Puede decirse que ni todo es genoma ni nada está fuera de su alcance.

Personalidad premórbida

La personalidad premórbida, más que influir sobre el riesgo de Alzheimer, predice el curso sintomático conductual y psicológico de la misma (Dawson y cols., 2000).

Hay familiares de pacientes que, en una entrevista adecuada y ante un cuestionario pertinente, aseguran fehacientemente que lo que le sucede al enfermo en su manera de ser ya estaba presente en él muchos años antes del inicio abierto y completo de su afección. Todos apuntaban hacia una cierta fragilidad de la personalidad.

A pesar de la relación entre liberación de glucocorticoides y envejecimiento, no hay pruebas claras a favor de que estrés, acontecimientos vitales adversos, estrés postraumático, prisión o participación en guerras, etc. predispongan para padecer esta enfermedad (Jorm, 2000).

Se dedicó bastante atención al estudio de la posible asociación depresión/Alzheimer. Aparte de que la depresión puede ser síntoma prodrómico del proceso, hay consenso general de que existe asociación positiva entre la historia anterior de depresión que requirió tratamiento médico y ulterior desarrollo de Alzheimer (Jorm, 2000). Esto da especial relieve al deterioro cognitivo inducido por trastornos depresivos, incluidos los cuadros bipolares (Rabins y col., 2000). Lo más probable es que la depresión sea en realidad manifestación inicial de Alzheimer, aun años antes de la aparición de déficit cognitivo, como expresión de una neuropatología con placas inmaduras o preamiloides.

Otros factores de riesgo

La EA puede estar condicionada por factores ambientales que actúan durante la infancia y aun en el momento de la concepción. Sorprendentemente, el número y el orden de nacimiento en la fratría aumentan el riesgo de Alzheimer en un 8% para cada hijo que va naciendo, mientras que vivir hasta la adolescencia en un lugar suburbano (teóricamente más sano) protege frente a este proceso

patológico (Moceri y cols., 2000). Está bien documentado el mayor riesgo de demencia y de EA en el medio rural (Hall y cols., 2000; Ganguli y cols., 2000).

Los estudios de cohortes de base poblacional proporcionan datos singulares; por ejemplo, en el estudio PAQUID la condición de soltero, diferenciada de la de casado o cohabitante, aumenta el riesgo de Alzheimer o demencia (Helmer y cols., 1999). Las explicaciones a este hecho pueden ser varias, pero para estos autores franceses la más verosímil sería la de que los individuos que no se casan tienen menos lazos sociales y estados nutritivos menos satisfactorios. En Suecia se ha comprobado también que entre las personas mayores que, aun viviendo solas, tienen amplias relaciones sociales y frecuentes visitas de o a familiares, la incidencia de demencia es menor que en aquellas otras que, viviendo también en solitario, carecen de relaciones familiares y están socialmente aisladas (Fratiglioni, y cols., 2000).

1.3.4. Otros factores

Traumatismo craneal

La asociación entre antecedentes de traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia y Alzheimer. Nada menos que tal antecedente incrementaba el riesgo en un 80% (Jorm, 2000). El riesgo era tanto mayor cuanto más cercano estaba el traumatismo al inicio de los síntomas de la enfermedad. En la misma época se publicaron trabajos indicando que tras una contusión cerebral se producía depósito de A beta. Sin embargo, las investigaciones más objetivas, revisando historias clínicas y no actuando sobre respuestas retrospectivas de familiares de los enfermos, no han confirmado la asociación trauma craneal/Alzheimer ni los trabajos de EURODEM (Launer y cols., 1999) ni el estudio de Rotterdam (Mehta y cols., 1999). Este último descarta además que el genotipo APOE interactúe con el no probado factor de riesgo, que en tiempos se creyó era el antecedente de lesión traumática encefálica.

Uso de antiinflamatorios

La hipótesis de que en el Alzheimer existe un estado inflamatorio crónico en torno a las placas neuríticas se ha visto rotundamente confirmada por los estudios neuropatológicos pertinentes (Muñoz, 2001). La activación microglial puede verse in vivo mediante PET usando ligandos apropiados, puesto que tal activación aumenta la expresión de ciertos receptores (lugares periféricos de unión a benzodiazepinas) (Jones, 2001).

Hay muchos estudios epidemiológicos que apoyan la posibilidad de que el uso crónico de antiinflamatorios retrasa el inicio y quizá la progresión de la enfermedad. La mayoría de estos trabajos han usado la metodología de tipo corte transversal o de tipo caso-control. En un trabajo prospectivo el riesgo relativo de padecer Alzheimer caía con el uso de AINES, especialmente si su toma se había prolongado dos o más años (Stewart y cols., 1997).

La eficacia clínica del tratamiento de la afección con agentes antiinflamatorios no está aún bien demostrada.

Hormonas sexuales

Las hormonas ováricas foliculares tienen efectos pleiotrópicas en el cerebro (Martínez Lage y cols., 2000). Participan en todo los procesos que mantiene la fisiología neuronal: aporta y consumo de oxígeno y glucosa, síntesis y degradación de proteínas y comunicación interneuronal. Los esteroides gonadales son neuroprotectores por su acción estimuladora de supervivencia neuronal, crecimiento dendrítico-axonal y neuroplasticidad. Hay una selectividad regional en la existencia de receptores de estrógeno en las neuronas. Además de estar en las áreas neuroendocrinas, la máxima concentración ocurre en las células colinérgicas del sistema límbico (amígdala, corteza entorrinal y zona CA 1 del hipocampo), así como en todo el manto neocortical – asientos iniciales de las lesiones de la EA. Se ha encontrado asociación entre esta enfermedad y los polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción del gen del receptor estrogénico alfa, pero este hallazgo no ha sido confirmado posteriormente al estudiar la actividad de transcripción de este gen (Maruyama y cols., 2000).

La edad de la menarquia se correlaciona negativamente con la de inicio de Alzheimer. Al contrario, la edad de la menopausia se asocia con el tiempo en que se manifiestan los primeros síntomas de la enfermedad, argumento indirecto de que el momento de privación estrogénica puede influir y anticipar la expresión clínica del proceso. La edad de la menarquia y, sobre todo, de la menopausia podrían ser marcadores clínicos de la influencia de los esteroides ováricos sobre la función cerebral. El estudio británico de una cohorte nacida en 1946 reveló que las puntuaciones en los test cognitivos en edades juveniles eran tanto más altas cuanto más tarde ocurría la menopausia (Jorm, 2000).

Desde 1994 se han publicado diversos trabajos que abogan a favor de que la hormona estrogénica sustitutoria (THS) reduce el riesgo de padecer Alzheimer al tiempo que insisten en que la mayor incidencia de esta enfermedad en las mujeres puede ser debido a la deficiencia estrogénica postmenopáusica (Paganini y col., 1994; Brenner y cols., 1994; Henderson y cols., 1994). Todos ellos son criticables metodológicamente por su diseño y hay que tener cautela en la interpretación de estos resultados (Mortel y col., 1995; Paganini y col., 1996; Tang y cols., 1996). Se han realizado otros estudios longitudinales que, en gran parte, corrigen los defectos metodológicos de los anteriores al recoger más correctamente los datos concernientes al uso de THS y hacer un seguimiento prospectivo de la muestra antes del desarrollo de la enfermedad y tras la aparición de la misma (Kawas y cols., 1997). En el estudio italiano se defiende la hipótesis de que la THS reduce la prevalencia en mujeres postmenopáusicas (Waring y cols., 1999), lo mismo que en el estudio epidemiológico de Rochester (Minnesota) (Baldereschi y cols., 1998). Un estudio holandés fijó su atención en la influencia del uso de estrógenos sobre la aparición de Alzheimer antes de los 65 años. Quedó demostrado el papel neuroprotector de la THS (Slooter y cols., 1999).

Han comenzado los ensayos con moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMS) para conocer su efecto sobre la cognición y prevención de demencia. El raloxifeno está siendo investigado, dentro de un ensayo diseñado para conocer su efecto sobre la osteoporosis, para ver si además influye o no sobre la aparición de deterioro cognitivo asociado a la edad o sobre la incidencia de demencia (Santanam y cols., 1998).

Los datos a favor de la relación hormonas sexuales/Alzheimer se siguen acumulando. Recientemente se ha encontrado que las concentraciones séricas de A beta son paralelas a las de 17-beta-estradiol y testosterona, como si estas hormonas controlaran los niveles circulantes de tal péptido (Gandy y cols., 2001), cuya elevación indica inicio de la enfermedad (Mayeux y cols., 1999). La pérdida de memoria asociada a la edad puede explicarse si la menopausia o la andropausia se acompañan de un aumento de A beta en suero y líquido cefalorraquídeo en el sentido de que tal síntoma sería ya pródromo de EA.

La THS no trae beneficios para tratar la enfermedad ya declarada, lo mismo que no se recomienda para la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular (Mitka, 2001).

Virus del herpes simple

Jorm (2000) hace referencia a la posible presencia del virus del herpes simple tipo 1 en el cerebro de pacientes fallecidos y autopsiados con Alzheimer sobre la base de alguna publicación al respecto. Se postuló que tal virus estaba latente y que se reactivaba, por ejemplo, por influencia del alelo e4.

1.3.5. Factores de riesgo cardiovascular

Hipertensión arterial

Va creciendo el número de investigadores que están convencidos de que en la patogenia del Alzheimer influye de forma decisiva la patología vascular. Ya en 1996 tuvo lugar una primera conferencia sobre enfermedad cerebrovascular y Alzheimer (De la Torre y col., 1997). La revista *Neurobiology of Aging* (2000) dedicó un número especial a la fisiopatología vascular del Alzheimer con una puesta al día muy detallada sobre los argumentos epidemiológicos, estudios experimentales, investigaciones hemodinámicas y hemorreológicas, datos de neuroimagen e investigaciones clínicas que dan base racional a la coexistencia y posible interacción entre accidente cerebrovascular y EA (De la Torre, 2000).

La enfermedad cerebrovascular, sobre todo los infartos lacunares en ganglios basales, aumentaba sustancialmente el riesgo de padecer demencia en las personas que cumplían criterios neuropatológicos de Alzheimer (Snowdon y cols., 1997).

También el estudio del Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS) ha prestado atención a la importancia de la angiopatía congófila propia del Alzheimer aportando datos a favor de que haya una interacción entre cambios vasculares y patología alzheimeriana en la patogenia de la demencia. El hallazgo más importante de este trabajo ha sido que, a igualdad de patología vascular, hay un solapamiento grande de patología entre los dementes y los no dementes, lo cual hace reflexionar sobre la validez de hipótesis simples en la patogenia del Alzheimer y reconsiderar la validez de esquemas diagnósticos. En suma, los hallazgos de este trabajo desafían la aplicación y la operatividad de los criterios diagnósticos convencionales y vigentes de demencia.

La cuestión es saber si se controlan los factores de riesgo vascular se reduce la prevalencia e incidencia de demencia/Alzheimer. En los últimos años son cada vez más los trabajos en los que se muestra cómo el tratamiento de la hipertensión arterial reduce la aparición de deterioro cognitivo y el riesgo de demencia (Forette y cols., 1998).

En un estudio poblacional finlandés (FINMONICA) se demostró que la hipertensión arterial sistólica a los 40-50 años predecía deterioro cognitivo 20-30 años más tarde, confirmando hallazgos anteriores (Honolulu-Asia Aging Study, Uppsala Study, Framingham Study y National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study) (Kivipelto y cols., 2001). Este deterioro cognitivo ligero se convierte en franca EA a un ritmo de 10-12% anual de quienes lo padecen (Petersen, 2001).

Colesterol

Tras el estudio clínico adecuado y la determinación de lípidos séricos en 106 pacientes demenciados, ingresados en Jewish Home and Hospital, en Manhattan, genotipados para APOE, se realizó necropsia que demostró que 84 de ellos padecían Alzheimer y 22 no. El colesterol total y el LDL-colesterol estaba

francamente elevado en todo el grupo Alzheimer, con correlación positiva entre sus cifras y la intensidad de las lesiones (Lesser y cols., 2001). Esta relación no varió tras el ajuste con respecto al estatus e4. Esto lleva a considerar que puede haber factores asociados con el metabolismo lipídico en la génesis o desarrollo del Alzheimer (Esler y col., 2001). Una cifra de colesterol elevado (\Rightarrow 6,5 mmol/l) hacia los 50 años es un factor de riesgo de deterioro cognitivo ligero hacia los 70, asociada o no a hipertensión arterial (Petersen, 2001; Kipivelto y cols., 2001).

El conocimiento creciente de las cuatro enfermedades monogénicas que elevan las LDL plasmáticas trae consigo optimismo de encontrar nuevas vías para aumentar la actividad de los LDLR y disminuir las LDL plasmáticas (Goldestein y col., 2001). Entre tanto hay que seguir las orientaciones vigentes sobre programas de detección, evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia en adultos (Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults, 2001; Lauer y col., 2001).

Homocisteína, vitamina B12, y folato

La homocisteína es un aminoácido intermediario derivado del metabolismo de la metionina. Las deficiencias en folato, cobalamina y piridoxina –vitaminas que actúan en el metabolismo de la homocisteína- aumentan la homocisteinemia. El incremento de edad, género masculino y defecto de función renal producen hiperhomocisteína, que es factor de riesgo de enfermedad vascular (Hankey y col., 1999).

En 1990 se observó por primera vez una relación directa entre hiperhomocisteinemia y demencia degenerativa primaria (McCaddon y cols., 2001). El nivel de homocisteína sérica está elevado en enfermos de Alzheimer tanto con diagnóstico clínico de esta afección (McCaddon y cols., 1998) como con diagnóstico verificado neuropatológicamente (Clarke y cols., 1998).

Son necesarios más estudios longitudinales para determinar la relevancia de la hiperhomocisteinemia como factor de riesgo de Alzheimer, inicio de los síntomas y progresión de la enfermedad (McCaddon y cols., 2001). Lo mismo que para aclarar si hay diferencias entre géneros, puesto que hay datos a favor de que

la concentración de homocisteína aumenta en las mujeres postmenopáusicas (Fernández-Miranda y cols., 2001).

Por otra parte, hay mucha bibliografía que afirma que los enfermos de Alzheimer tienen con frecuencia deficiencia de B12 y bajos niveles de folato, que son altamente interdependientes. Los resultados en general son contradictorios tanto en la estimación de estas deficiencias como en la valoración del beneficio que puede traer corregirlas con suplementos (Martínez Lage y col., 2001).

En un muy reciente estudio realizado en Suecia se encontró que, efectivamente, los niveles séricos bajos de B12 y folato constituyen un factor de riesgo de demencia en general y de Alzheimer en particular, por lo que se recomienda vigilar estos parámetros (siempre ambos a la vez) en las personas mayores y corregirlos si es necesario para prevenir la aparición de esta enfermedad (Wang y cols., 2001).

Recuerda muy bien Aguirre la necesidad de medir, al mismo tiempo que la B12, los metabolitos (ácido metilmalónico y homocisteína total) (Aguirre, 2001). Si tales metabolitos son normales, se puede descartar casi con un 100% de certeza el déficit de B12. El aumento de metilmalónico en personas con función renal normal es altamente específico de carencia de B12, especialmente si se normaliza al cabo de 7-15 días de tratamiento vitamínico. La hiperhomocisteinemia es multicausal: deficiencia de folatos, genotipo, función renal o tiroidea, etc. Si es secundaria al déficit de B12, también se normaliza pronto tras tratamiento.

Los mecanismos biológicos implicados en este factor de riesgo (hiperhomocisteinemia-carencia de B12-niveles bajos de folato) son la necesidad de B12 para convertir la homocisteína en metionina, la hiperhomocisteinemia resultante de la carencia de B12 y folato y el efecto neurotóxico de la homocisteína (Wang y cols., 2001).

Desde 1998 la FDA americana exige que todos los alimentos de grano enriquecidos contengan 140 microgramos de ácido fólico por 100 gramos para rebajar el nivel de homocisteína, junto con 0,5 mg de cianocobalamina. Estos suplementos alimenticios pueden ser coste-efectivos si se demuestra que previenen la enfermedad coronaria, y no se diga el Alzheimer (Tice y cols., 2001).

Obesidad

Típicamente se asocia la obesidad con enfermedad cardiovascular e ictus. Pero comienza a demostrarse su relación también con deterioro cognitivo y demencia (Trakas y cols., 2001).

La reducción de la ingesta calórica puede prevenir la aparición de Alzheimer (Lee y cols., 2000). Se sabe bien que esta disminución en la ingesta es la medida mejor demostrada para retrasar el envejecimiento cerebral causado por genes que codifican respuestas de estrés inflamatorio y generación de radicales libres. La longevidad genéticamente determinada depende de un receptor de insulina, lo que une fenotipo (restricción calórica) con genotipo (gerontogenes) (Gems, 2001; Tissembaum y col., 2001). Las altas dosis de salicilatos corrigen la hiperglucemia, hiperinsulinemia y dislipemia en roedores obesos, lo que puede implicar un proceso inflamatorio en la patogenia de la resistencia a la insulina en la obesidad y en la diabetes mellitus tipo 2 (Yaung y cols., 2001).

Tabaco

Un metaanálisis realizado en 1991 concluyó que los fumadores de tabaco tenían un riesgo reducido en un 20% de tener Alzheimer (Jorm, 2000). Tal asociación inversa era biológicamente plausible porque la nicotina aumenta la densidad de los receptores nicotínicos cerebrales, lo que podría ser beneficioso ante esta enfermedad. Se ha de distinguir entre nicotina y tabaco. Quizá la primera llegue a tener valor terapéutico usada fuera del humo del tabaco. Los estudios de casos incidentes de EURODEM han demostrado sólidamente que el ser fumador en el momento de inicio de los síntomas de Alzheimer o el haberlo sido con anterioridad multiplica por cinco el riesgo de padecer esta afección (Launer y cols., 1999). Este riesgo puede estar modulado por el alelo e4 (Caermelli y cols., 1999). El consumo de tabaco es un factor de riesgo prospectivo de incidencia de deterioro cognitivo, lo cual es una motivación más promover el abandono del mismo (Cervilla y cols., 2000).

Uso de estatinas

A lo largo del año 2000 se fueron publicando diversos trabajos que invocaban efectos terapéuticos de las estatinas independientes de su inhibición enzimática crucial de la síntesis de colesterol. Se les adjudicó un efecto inmunomodulador (Kwar y cols., 2000) antiinflamatorio (Chawla y cols., 2001), etc. Era lógico que, conociendo el papel tan cualificado que tiene la respuesta inmunoinflamatorio en la patogenia en el Alzheimer, se estudiara la relación de su prevalencia con el uso de estatinas. Se encontró una menor prevalencia en sujetos que recibían lovastatina y pravastatina (Wolozin y cols., 2000). Igualmente se comprobó que las personas de 50 años o más que tomaban estatinas tenían un riesgo considerablemente menor de desarrollar demencia, independientemente de la presencia o ausencia de hiperlipemia no tratada o de la administración de agentes hipolipemiantes distintos de las estatinas (Jick y cols., 2000). Esto ha dado lugar a réplicas (Muldoon, 2001), pero el uso de las estatinas en neurología ha cobrado nuevo impulso (Golomb, 2001; Cucchiara y col., 2001).

1.3.6. Estilo de vida

Alcohol

Un estudio francés, concretamente en la región de la Borgoña y Garona, encontró que el vino tinto de Burdeos protegía frente a la EA (Orgogozo y cols., 1997). El riesgo se reducía un 80% entre los bebedores moderados frente a los abstinentes. Se achacó este efecto protector a las propiedades antioxidantes del vino tinto y no al alcohol.

En otro estudio londinense se comparó la influencia entre consumidores moderados de alcohol (1-3 cañas de cerveza, 1-3 vasos de vino o una pequeña copa de licor al día) frente a los abstemios y bebedores fuertes. En los moderados no se asociaba la costumbre con deterioro cognitivo, aunque tampoco era claro su papel protector (Cervilla y cols., 2000).

Dentro de los datos del Framingham Heart Study (1999) se apreció que las mujeres que bebían moderadamente (2-4 bebidas al día) tenían mejor rendimiento cognitivo que los abstemios. En los hombres este rendimiento cognitivo superior ocurría entre los que ingerían 4-8 bebidas/día (Elias y cols., 1999). Estos datos se confirmaron en análisis prospectivos de una historia de consumo de alcohol de 24 años. Esta misma asociación positiva entre consumo moderado de alcohol y superior rendimiento cognitivo en edades mayores se comprobó en el Honolulu-Asia Aging Study (Galanis y cols., 2000).

Así, puede afirmarse que el alcohol, cuando menos, no es un factor de riesgo de Alzheimer y que su uso social puede ser beneficioso para el enfermo y su cuidador en las fases iniciales de la enfermedad (Wiscott y cols., 2001).

Alimentación

Hace años se prestó mucha atención al papel del aluminio en el origen del Alzheimer. Al día de hoy sólo cabe afirmar que es prudente mantener el agua potable tan baja en aluminio como sea posible (Jorm, 2000).

La dieta alimenticia ha sido sorprendentemente muy poco estudiada ni como factor de riesgo ni como factor protector. Lo más popular es conceder a la combinación de vitamina E, vitamina C, ácido lipoico, coenzima Q10 y glutatión –ingeridas conjuntamente y en cantidades apropiadas- propiedades protectoras contra el Alzheimer por su acción antioxidante (Packer y col., 1999).

La base racional biológica del uso de multioxidantes en la prevención y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas está bien asentada (Prasad y cols., 1999). La terapéutica con antioxidantes se recomienda en varias enfermedades neurológicas (Delanty y col., 2000). Engelhart y cols., del Erasmus Medical Center, en Rotterdam, comunicaron en el Congreso Mundial de Alzheimer 2000, celebrado en Washington DC, en el mes de julio de 2000, que los vegetales ricos en antioxidantes ingeridos en grandes cantidades, junto con vitaminas E y C, reducían sensiblemente el riesgo de padecer Alzheimer.

Sin embargo, hay necesidad de realizar estudios epidemiológicos prospectivos adecuados para aclarar el papel de la alimentación en el riesgo o protección de Alzheimer. Otro tanto cabe decir de la llamada dieta mediterránea.

Riesgos laborales

No se ha encontrado relación entre un oficio o trabajo determinado y la prevalencia de Alzheimer (Jorm, 2000). Una excepción puede estar en la exposición a campos electromagnéticos: motores eléctricos cerca del cuerpo en el caso de carpinteros, electricistas, maquinistas y costureras. Los campos electromagnéticos pueden alterar la homeostasis cálcica, que favorece la producción de A beta. Habrá que estudiar la influencia de las antenas y aparatos de telefonía móvil.

1.4. TEORÍAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Los estudios anatomopatológicos muestran la existencia de alteraciones neurofibrilares muy características tanto dentro de las neuronas (“ovillos neurofibrilares”) como fuera de ellas (acumulaciones de “amiloide”) (Alzheimer, 1907; Coria y cols., 1994). Las descripciones más precisas sobre la EA insisten, además, en la disminución del número de neuronas de determinadas regiones y en la existencia de otras alteraciones morfológicas en las neuronas supervivientes (Callahan y col., 1995; Cowburn, 1995):

- A nivel de la microscopía óptica, se demostró que las alteraciones ocurrían selectivamente en zonas como el lóbulo límbico (especialmente el hipocampo y la corteza prefrontal) y el cerebro basal relacionado con la regulación de esas zonas.
- A nivel de la microscopía electrónica, se vió que existía una disminución de las sinapsis y una acumulación de una proteína fibrilar, el beta-amiloide, fuera de las neuronas mientras otras proteínas formaban las “fibrillas helicoidales apareadas” dentro de las neuronas.

En el terreno de la histoquímica se demostró que las células principales de estas regiones basales que regulaban la función cortical eran colinérgicas, siendo esto la base de la primera gran teoría etiopatogénica de la EA (“teoría colinérgica”) (Coyle y cols., 1983). Bioquímicamente se encontró posteriormente que existían involuciones de otros sistemas neurotransmisores reguladores que son específicos de diversas neuronas del sistema reticular del tronco cerebral (sistemas aminérgicos y peptidérgicos) (Rossor y col., 1986).

Las investigaciones más modernas siguieron profundizando, mediante técnicas bioquímicas, histoquímicas y de biología molecular, para caracterizar bien estas anomalías, aislándose y purificándose tanto la proteína amiloide y sus proteínas precursoras (APP) (Beyreuther y col., 1991) como la proteína tau base de los ovillos intraneuronales (Vermersch y cols., 1992).

Los últimos hallazgos importantes han sido el descubrimiento de déficit de una serie de “factores de crecimiento” y de aumentos de otros “factores de envejecimiento” (Hefti y cols., 1992; Rylett y col., 1994; Toledano, 1994), así como la demostración de que la alteración de determinados genes aumenta el riesgo de padecer la EA (American College of Medical Genetics, 1995; Amouyel y cols., 1994; Pericak-Vance y col., 1995).

En el plano clínico, el primer diagnóstico que se hace de un enfermo de EA es el de “demencia” y sólo se llega a tipificar de “tipo Alzheimer” por sus características de presentación, su evolución progresiva, la falta de otra patología que responda del estado clínico, etc. El diagnóstico de EA, por tanto, es por exclusión de otra causa de demencia tal como lo definen la CIE-10 o la DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1994; OMS, 1993). En los casos estudiados postmortem, en las primeras fases de la enfermedad, se han encontrado diferencias morfológicas y funcionales muy pequeñas frente a los ancianos no dementes, pero cuando avanza la enfermedad la diferencia es notable tanto clínica como anatomopatológicamente (Bartus y cols., 1982; Pepeu y col., 1994; Probst y cols., 1991; Toledano, 1988).

Puede ser una importante característica definitoria de la EA, frente al envejecimiento normal y a otras demencias, el aumento de los factores de envejecimiento, la disminución de los factores de crecimiento, la vulnerabilidad

de algunas células y la pérdida de los fenómenos adaptativos propios de la senilidad fisiológica (Hefti y cols., 1992; Thoenen, 1995; Toledano, 1994). Como ejemplo ya clásico se puede citar que en la EA no existe crecimiento de las dendritas de las células supervivientes del hipocampo, hecho que se observa en los ancianos (hasta edades muy avanzadas) y que es comúnmente aceptado como la expresión de un fenómeno compensatorio a la pérdida de otras neuronas debida a la involución senil (Buell y col., 1981).

Las teorías que se han enunciado sobre la EA son muy variadas y se pueden agrupar en dos grandes apartados (Cuadro 5):

1. Las que describen las causas internas o externas que dan lugar al proceso patológico (teorías etiológicas); y
2. las que, con independencia de la causa, intentan explicar los mecanismos patogénicos por los que se llega al estadio final de la neurodegeneración (teorías etiopatogénicas).

Las primeras, se pueden describir en tres: las teorías tóxicas, las infecciosas y las genéticas. Las segundas son más difíciles de agrupar, pero pueden resumirse en seis atendiendo a los mecanismos alterados sobre los que cada teoría hace mayor hincapié (senilidad acelerada, alteraciones neurofibrilares, cambios metabólicos, déficit neurotransmisores, vulnerabilidad neuronal selectiva y modificaciones de los factores de crecimiento y/o envejecimiento).

Cuadro 5: Teorías sobre la enfermedad de Alzheimer

Etiológicas

* Tóxicas: cationes y aniones (aluminio, zinc, silicatos...), tóxicos vegetales (cicadinas...)

* Infecciosas: virus lentos, priones

* Genéticas: alteraciones de diversos genes los cromosomas (Alzheimer, 1907; Amouyel y cols., 1994; Frolich y col., 1995; Gajdusek, 1994)

Etiopatogénicas

- * Envejecimiento prematuro: pérdida de neuronas y sinapsis
 - * Degeneración neurofibrilar: fabricación y acumulación de proteínas fibrilares dentro y fuera de las neuronas: amiloide, tau y ubiquitinas anormales, chaperoninas...
 - * Alteraciones metabólicas:
 - Disminución/aberración consumo de drogas
 - Disminución/aberración síntesis proteica
 - Alteraciones metabolismo lipídico
 - Alteraciones vascularización/respiración/metabolismo (alteraciones barrera hematoencefálica, alteraciones mitocondriales...)
 - * Alteraciones neurotransmisoras:
 - Teoría colinérgica (déficit colinérgico)
 - Teoría del déficit aminérgico/peptidérgico
 - Teoría de la toxicidad neurotransmisora excitadora
 - * Involución neuronal selectiva o vulnerabilidad celular:
 - Neuronas colinérgicas y otras reticulares ascendentes
 - Neuronas corticales con funciones cognitivas: corteza, hipocampo, etc.
 - Neuronas de áreas de asociación
 - * Alteraciones factores crecimiento/envejecimiento:
 - Disminución de factores de crecimiento
 - Aumento de factores de envejecimiento
-

1.4.1. Teorías etiológicas

Teorías tóxicas

Se han buscado con ahínco agentes externos que puedan producir alteraciones fibrilares en el SNC. Se ha visto que el Al^{3+} provoca, experimentalmente, degeneración neuronal y acumulación de proteínas (Meiri y cols., 1991). Otros autores dicen que puede existir una intoxicación por concentraciones anómalas de cationes (Al^{3+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+}) o aniones (silicatos) en el agua y/o la dieta porque se ha observado la coexistencia de alteraciones cognitivas y beta-fibrilosis cerebral en ciertos casos (demencias de las islas del Pacífico) (Duncan y cols., 1992; Spencer y cols., 1991). Se han buscado otros contaminantes ambientales pero sin resultados concluyentes, como unas toxinas de origen vegetal procedentes de plantas frecuentes en zonas del Pacífico (cicadinas) (Duncan y cols., 1992; Gajdusek, 1987; Gajdusek, 1994; Spencer y cols., 1991).

Teorías infecciosas

Se ha descrito la EA como una enfermedad causada por ciertos tipos de virus “lentos” desconocidos (aunque todavía no se ha podido probar esta teoría) (Gajdusek, 1987; Spencer y cols., 1991) o por algún tipo de “prión” (o proteína capaz de replicarse) (Gajdusek, 1994; Hayward y cols., 1994; Jeffrey y cols., 1995; Liberski, 1994). Se supone que estos agentes infecciosos producen alteraciones neurofibrilares y muerte celular. En estas teorías sobre el Alzheimer se sugiere que ocurriría lo mismo que en algunos procesos patológicos neurodegenerativos mal conocidos que se presentan en otros representantes del reino animal y que se sabe que son contagiosos (aunque no se haya caracterizado ni el agente ni se sepa su patogenicidad real). El ejemplo más conocido es el “scrapie” o “prurito lumbar” de las ovejas, aparte de algunas encefalopatías en bóvidos o en alces. En la actualidad, existe una gran preocupación con el síndrome de las “vacas locas” (encefalopatía espongiiforme bovina) producida por priones y que parece que ha pasado de las ovejas a las vacas y a los visones, y, en casos concretos, al hombre, produciendo una variante de la demencia de

Cretzfeldt-Jacob (Amouyel y cols., 1994; Gajdusek, 1994; Hayward y cols., 1994; Jeffrey y cols., 1995; Liberski, 1994).

Teorías genéticas

Hoy día está claramente demostrado que existe una pequeña proporción de casos de EA que se heredan de manera dominante (EA familiar o EA juvenil) y una gran mayoría de casos de EA esporádica. En este último grupo, la importancia de la herencia es discutible.

Siguiendo algunas clasificaciones clásicas, la EA puede ser considerada en varios subtipos con diferente causa genética:

- Una enfermedad cromosómica, ya que se desarrolla una demencia o proceso neurodegenerativo tipo Alzheimer en la mayor parte de enfermos de Down cuando alcanzan ciertas edades. La existencia de una trisomía en determinados genes del brazo largo del cromosoma 21 parece ser la causa tanto del Down como de la posterior demencia. Aún sin existir una trisomía, (Rapoport, 1988) consideraba que había una “optimización” normal de los genes de este cromosoma para lograr el desarrollo de las áreas cerebrales de asociación en el hombre y que esto, en muchos casos, podría producir a la larga una patología de estas regiones cerebrales conduciendo a la EA. Estos hechos darían cuenta tanto de casos de EA familiar (familias con un alto índice de Down y EA, de herencia casi siempre dominante) como de EA esporádica.
- Una enfermedad mendeliana, ya que, por ejemplo, de los genes que dirigen la síntesis de la apolipoproteína E en el SNC se conocen tres alelos (E2, E3, E4) y si coexiste la pareja E4/E4 el riesgo de padecer la EA puede alcanzar el 100% por encima de los 85 años (Dewji y col., 1996; Pericak-Vance y col., 1995).
- Una enfermedad poligénica, ya que existen otros genes, además de la APOE, implicados en la génesis de la EA, concretamente los genes de la “presenilina I y II” del cromosoma 1.

También puede haber casos que no tengan causa genética heredable, y deberse tanto a alteraciones genéticas personales no heredables como a factores inductores no genéticos que causen daños en el genoma o su expresión. El que se posean algunos genes mutantes es causa de EA familiar (o forma juvenil), que sólo da cuenta de un mínimo porcentaje de casos, pero la EA esporádica puede o no ser genética, siendo en este último caso necesaria la cooperación de otros factores predisponentes (externos/internos) (American College of Medical Genetics, 1995; Pericak-Vance y col., 1995; Scacchi y cols., 1995). Mientras no exista forma de prevención de la EA, tanto la OMS como los organismos internacionales sobre salud, recomiendan no realizar estudios genéticos a la población en general salvo en casos muy concretos (como el estar incluido en un proyecto de investigación) (Cuadro 6). Para estos casos, la ética médica exige que los estudios sean confidenciales, que tengan apoyo psicológico los pacientes, que sean gratuitos, etc., tal como se pone de relieve en numerosos manifiestos científicos emanados de importantes organizaciones y expertos mundiales (American Psychiatric Association, 1994; Breitner y col, 1995; Dewji y col., 1996; Pericak-Vance y col, 1995; Scacchi y cols., 1995).

Cuadro 6: Conclusiones más importantes de las revisiones hechas por expertos y reuniones de consenso para dar directrices sobre el valor del análisis genético en la enfermedad de Alzheimer.

La existencia de genes APOE 4 representa un importante factor de riesgo de padecer EA. Sin embargo:

- * No se recomienda su uso rutinario en el diagnóstico de la enfermedad.
- * Se rechaza como prueba pronóstica para predecir el desarrollo de EA.
- * El estudio del genotipo APOE no tiene ni la especificidad ni la sensibilidad para ser usado como prueba diagnóstica:
 - la EA se puede desarrollar sin genes APOE 4;
 - personas con APOE 4 escapan a la EA; y
 - la existencia de genes no orientan sobre la edad de aparición ni su evolución

* Existen problemas éticos, sociales y legales para los enfermos estudiados y sus familiares

* Si se estudia el genotipo (caso bajo proyecto de investigación), se deben seguir normas éticas (informe, consentimiento, gratuidad, confidencialidad, soporte psicológico, etc.)

* Hay que seguir investigando

1.4.2. Teorías etiopatogénicas

Envejecimiento prematuro

Ya Alzheimer (1907) consideró que la EA era una aceleración del envejecimiento fisiológico con unas características patológicas especiales. Estudios biomédicos posteriores encontraron que existían diferencias entre el cerebro senil fisiológico y el cerebro de la EA, pero no hay que olvidar que en la EA hay una desaparición de neuronas así como una disminución de las conexiones sinápticas, del metabolismo y de la neurotransmisión que, muchas veces, sólo difieren de las del envejecimiento normal en términos de análisis estadístico (Bartus y cols., 1982; Coria y cols., 1994; Cowburn, 1995; Perry y cols., 1992).

Degeneración neurofibrilar

Existen varias teorías que tienen en común la existencia de una producción anómala o aberrante, intracelular y extracelular, de proteínas fibrilares (Callahan y col., 1995; Coria y cols., 1994; Gajdusek, 1987; Larner, 1995; Probst y cols., 1991). La base más fuerte de estas teorías es esta acumulación proteica patológica y la buena correlación entre el número de placas o de ovillos y el grado de demencia encontrados en algunos estudios (Bartus y cols., 1982; Perry y cols., 1978).

Se ha encontrado acumulación de una sustancia proteica compleja (“amiloidé”) en el neuropilo y en los vasos sanguíneos, y otros acúmulos

proteicos (los “ovillos neurofibrilares”) en las neuronas. El componente principal encontrado en el neuropilo en situación extracelular es la proteína beta-amiloide, que es un péptido insoluble que se deposita fuera de las neuronas formando una placa amiloide (Beyreuther y col., 1991; Gajdusek, 1987; Younkin, 1991). El beta-amiloide es el resto insoluble de una proteína precursora del amiloide, la APP (“amyloid precursor protein”), que tiene varias formas de mayor o menor longitud, con varios dominios con propiedades catalíticas sobre otras proteínas. No se conoce bien la significación fisiológica del APP y los fragmentos a que da lugar en su metabolismo, pero se tiene ya suficiente información como para saber cual es, aproximadamente, su papel fisiopatológico (Beyreuther y col., 1991; Dresse y cols., 1994; Younkin, 1991). Cuando se obtuvo la APP se creyó que se había descubierto el agente causal de la EA pero estudios posteriores mostraron que la APP se sintetiza de manera fisiológica por neuronas y otras células en cantidades muy pequeñas y que es una proteína que aparece muy temprano en la escala evolutiva de los seres vivos, desde los seres unicelulares. Se descubrieron, posteriormente, dos secretasas que hidrolizan la APP en la membrana neuronal, en puntos distintos pero muy próximos, situados en la región en la que la APP nativa se internaliza en su anclaje a la membrana:

- La secretasa beta rompe la molécula y libera una proteína soluble que regula la secreción de citoquinas y factores de crecimiento, la adhesión de las células, la proliferación celular, y la concentración de calcio intra-extracelular, protegiendo así a las neuronas contra la necrosis y ayudando al crecimiento de las dendritas. Esta proteína se hidroliza sin dejar residuos (Beyreuther y col., 1991; Younkin, 1991).
- La secretasa alfa produce una proteína anómala de vida corta y un residuo insoluble, el beta-amiloide, que se acumula sobre las membranas neuronales y provoca alteraciones del Ca^{2+} , inhibe la producción de factores de crecimiento y provoca una alta vulnerabilidad neuronal (Beyreuther y col., 1991; Gajdusek, 1987; Malouf, 1992; Younkin, 1991).

Debido a esto se puede considerar al beta-amiloide como un factor de envejecimiento o de necrosis neuronal (Malouf, 1992). La acumulación de esta

sustancia, junto al predominio de las secretasa alfa y/o el exceso de formación de APP y/o la modificación de un aminoácido en la región de acción de secretasas, serían las causas de la EA.

Se piensa que la acumulación de beta-amiloide, que es muy lenta (probablemente una placa tarda 30 años en formarse) (Beyreuther y col., 1991) se podría regular porque se ha visto que depende de muchos factores como el estrés (Dewji y cols., 1995) y de muchas sustancias endógenas como estrógenos, retinol, neurotransmisores (Dresse, y cols., 1994; Jaffe, y cols., 1994; Malouf, 1992). Ello significa que podría llegar a desarrollarse una terapia preventiva eficaz (Dresse, y cols., 1994).

Por otra parte, se han encontrado también dentro de algunas neuronas del cerebro de los enfermos de Alzheimer (EA) otras proteínas anómalas, especialmente la proteína tau y proteínas asociadas a microtúbulos (MAPs, “microtubule associated proteins”) (Callahan, y col., 1995; Goedert, y cols., 1991; Gotz, y cols., 1995; Larner, 1995). Cabe pensar que hay diversos subtipos de neurodegeneración en que la causa inicial es la anomalía en una proteína determinada, pero que con el paso del tiempo, las disfunciones iniciales que produce esa proteína finalizan en una total desorganización del conjunto proteico del citoesqueleto neuronal y de otras proteínas funcionales. Muchas de estas proteínas anormales o anormalmente acumuladas son factores de crecimiento normales que no pueden funcionar correctamente o son factores de envejecimiento neuronal. El estadio final, con mayor o menor muerte neuronal, sería la demencia.

Metabólicas

Se han encontrado alteraciones de prácticamente todo el metabolismo neuronal en la EA.

El metabolismo de la glucosa y del oxígeno parece que está disminuído, o es anormal, en la mayoría de los casos (Coyle y col., 1993). La causa probable está en una mala difusión de la glucosa y el oxígeno desde el capilar, o bien en el mal uso neuronal. También se han encontrado casos con una alteración genética

(EA familiar) en las cadenas de ADN de la mitocondria (Lin y cols., 1992), o situaciones con graves daños de las mismas (EA esporádica) (Toledano, 1992).

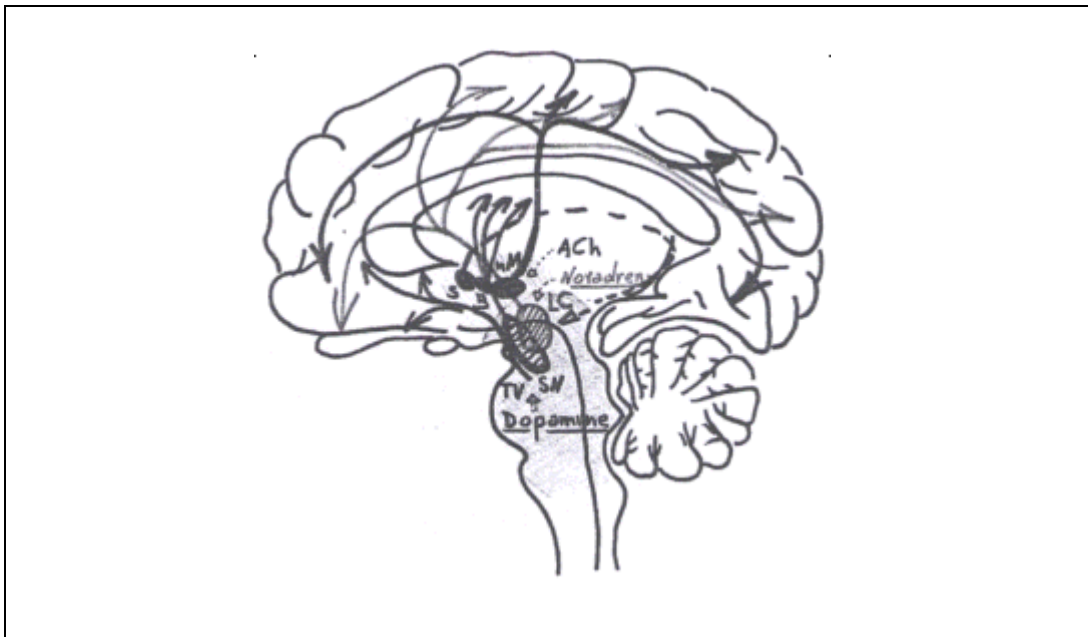
En el metabolismo lipídico hay también cambios importantes. Hay que destacar la existencia de distintas apolipoproteínas E (Roses y cols., 1995; American College of Medical Genetics, 1995; American Psychiatric Association, 1994; Amouyel, y cols., 1994); expresión de tres alelos diferentes de un mismo gen) que transportan lípidos con desigual eficiencia en el SNC y que alteran tanto las membranas de todas las neuronas del SNC como el metabolismo de los ésteres de colina, tan importante en las neuronas colinérgicas (Bartus, y cols., 1982; Cowburn, 1995; Pepeu, y col., 1994). Hay que tener en cuenta que, si bien en otros tejidos también ocurren alteraciones lipídicas según los alelos que se posean, la importancia de los cambios en el SNC es mayor porque no existen otras apolipoproteínas que sí están presentes en otros tejidos.

En la catabolización proteica, y en la síntesis de proteínas, importantes los cambios detectados en proteínas constitutivas y otras específicas de determinadas funciones. La mayoría, sin embargo, son tan especiales que han dado lugar a las teorías sobre la neurodegeneración fibrilar o el déficit neurotransmisor.

Neurotransmisoras

La primera gran teoría funcional fue la teoría colinérgica: la demencia está originada por la disregulación de las neuronas corticales inducida por la falta de inervación colinérgica proveniente del cerebro basal anterior (Bartus y cols., 1982; Coyle y cols., 1983). Pero, posteriormente, se ha visto que otros neurotransmisores reguladores son deficitarios en la EA (aminas biógenas como la dopamina y la noradrenalina; neuropéptidos como la neurotensina y la somatostatina; etc.) (Rossor y col., 1986; Unger y cols., 1988; Wenk y cols., 1989). Existiría, pues, un déficit neurotransmisor generalizado aunque más marcado del sistema colinérgico (Figura 1).

Figura 1: Esquema sobre los sistemas basalocorticales neuromoduladores que afectan en la EA (Coyle y cols., 1983).

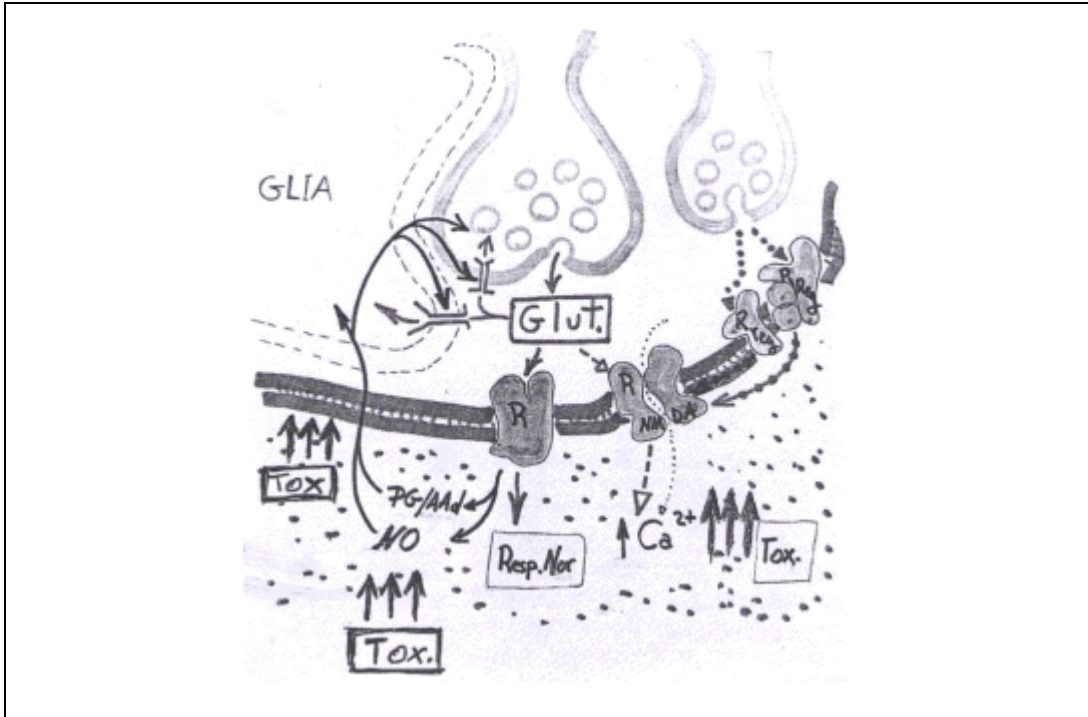


Los núcleos colinérgicos (ACh) del septum (S), banda diagonal de Broca (B) y nucleus basalis de Meynert (nM) inervan, respectivamente, el hipocampo, la amígdala y otras regiones del lóbulo límbico, y la corteza cerebral. También existen grupos noradrenérgicos, especialmente el Locus coeruleus (LC), dopaminérgicos (área tegmental anterior), serotoninérgicos y péptidérgicos más difusos (no representados).

Las más recientes teorías neurotransmisoras hacen recaer los desequilibrios cognitivos primarios en la toxicidad originada por la hiperactividad de las neuronas corticales (Coyle y col., 1993; Greenamyre y col., 1989; Myhrer, 1993). El principal tóxico sería el propio neurotransmisor excitador glutamato, actuando sobre diversos tipos de receptores que existen para este transmisor, tanto receptores metabotrópicos (que son generadores de segundos mensajeros y que originan cambios en la fisiología de las neuronas), como receptores ionotrópicos (que son canales iónicos para Na^+ y Ca^{2+} y producen alteraciones en la respuesta neuronal). Se producirían así fenómenos anormales de protección postsináptica a largo plazo y alteraciones de las concentraciones de segundos mensajeros postsinápticos que originarían daños en las neuronas postsinápticas que reciben los estímulos mediante el neurotransmisor glutamato. También otras células vecinas, tanto neuronas como células gliales, se verían afectadas al

difundir algunos de esos mensajeros intracelulares anormalmente elevados (por ejemplo, prostaglandinas) (Figura 2) (Toledano y cols., 1996).

Figura 2: El glutamato como neurotransmisor y como neurotoxina (Toledano y cols., 1996).



Involución neuronal

La involución neuronal selectiva en determinadas regiones cerebrales o vulnerabilidad celular especial de determinadas neuronas. Existe una involución neuronal selectiva de algunas regiones cerebrales probablemente porque existe una vulnerabilidad especial de determinadas neuronas (Toledano, 1988). Las neuronas más afectadas son algunas de las corticales de áreas de asociación y del lóbulo límbico, y las reguladoras de los núcleos del cerebro basal anterior. Todas éstas participan en los circuitos de memoria, aprendizaje, análisis, etc., y son el asiento morfológico de las funciones cognitivas. Pueden ser vulnerables las neuronas por causas endógenas (genéticas), exógenas (infección, intoxicación, traumas) o mixtas (procesos metabólicos o autoinmunitarios), y por diferentes procesos patogénicos.

En algunos casos se ha pensado que la patogenia de la EA se podía explicar por la involución específica de neuronas reguladoras (como en la teoría colinérgica) o neuronas diana (por ejemplo, como en la teoría de la atrofia del hipocampo). Otras veces se ha pensado que la involución selectiva que condicionaba la EA era la ocurrida en regiones cerebrales en donde los impulsos de los sistemas cognitivos tienen necesariamente que pasar sin que existan vías alternativas (por ejemplo, la involución del septum o de la corteza entorrinal que mandan conexiones al hipocampo).

Pero todas estas teorías de involución selectiva de determinadas regiones cerebrales o neuronas no pueden explicar por sí solas todos los daños producidos en la EA, sino que precisan la concurrencia de modificaciones de las respuestas de las neuronas que inervan o de las respuestas de células gliales o endoteliales (Coyle y col., 1993; Toledano, 1988).

Factores de crecimiento y envejecimiento

A lo largo de los últimos años se han ido describiendo una serie de sustancias muy variadas, producidas por neuronas o células gliales, que tienen efectos beneficiosos o perjudiciales sobre el comportamiento de las neuronas y que pueden considerarse como elementos medidores de comunicación celular (Toledano, y cols., 1996; Toledano, 1994). Estas macromoléculas son componentes normales y constantes, o bien elementos de presencia esporádica inducidos por diversas circunstancias. En general, y en su papel de elementos de comunicación celular, actúan sobre células próximas a los puntos de liberación, bien en las células que los sintetizan o bien en otras cercanas. El efecto de estos productos fisiológicos es el responsabilizarse de dos procesos totalmente opuestos:

- el crecimiento, la adaptación o la recuperación de las neuronas o de las funciones neuronales (factores de crecimiento), o por el contrario,
- la muerte, la involución o la disfunción de las neuronas (factores de envejecimiento).

Se puede decir, de forma genérica, que en la EA existe un déficit de “factores de crecimiento” y un superavit de “factores de envejecimiento”. Para muchos autores esta sería la clave de las enfermedades neurodegenerativas (Hefti y cols., 1992).

Hace tiempo que se sabía que la función mitocondrial estaba íntimamente relacionada con el envejecimiento de las células post-mitóticas (las que no se dividen a lo largo de la vida del individuo, tal como las neuronas), así como que las involuciones mitocondriales producían problemas patológicos (Miquel, 1991; Toledano, 1993). A partir de esto, los estudios sobre enfermedades neurodegenerativas pusieron de manifiesto la existencia de mayores daños en el DNA mitocondrial y mayor producción de radicales libres que originan estos daños en los procesos neurodegenerativos (Coyle y col., 1993; Frolich y col., 1995; Gotz y cols., 1994). Actualmente se concede gran importancia a los “factores de apoptosis –muerte celular programada- y de necrosis” neuronal en la genesis de la EA (Gordon, 1995; Raff y cols., 1993). Por otro lado, muchos de los daños neuronales pueden ser achacados a la mala utilización del calcio por la neurona, debida a anoxia, radicales libres, neurotransmisión aberrante, amiloide, etc (Mattson, 1992).

En sentido contrario, también se observó hace tiempo que existían factores tróficos de origen nervioso que ayudaban a la recuperación de células lesionadas. Estudios más recientes llevados a cabo con mejores tecnologías han caracterizado y descubierto distintos “factores de crecimiento” que existen fisiológicamente en concentraciones ínfimas y que son los responsables del mantenimiento de las funciones y plasticidad neuronal en condiciones fisiológicas. El NGF, BDNF, NT3 y NT4 son sustancias ya bien caracterizadas, así como otros factores gliales, gangliósidos, neuropéptidos y algunos neurotransmisores e, incluso, inhibidores del crecimiento celular (Lauder, 1993; Liberski, 1994; Silver, 1994; Thoenen, 1995; Toledano, 1994).

La existencia de estos factores en la génesis de la EA no sólo ha abierto una nueva línea de investigación biomédica de gran interés teórico, sino que ha dado paso a la posibilidad de nuevos abordajes terapéuticos preservando o

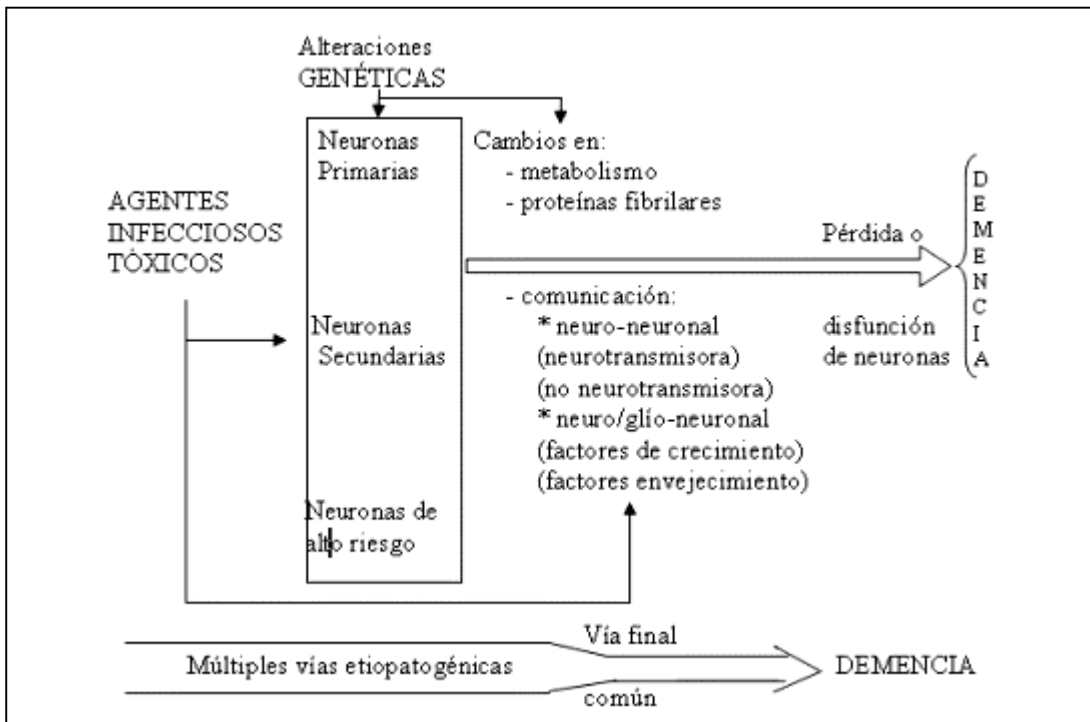
sustituyendo los factores de crecimiento, por una parte, y bloqueando los factores de envejecimiento, por otra (Mattson, 1992).

Múltiples vías etiopatogénicas

Se viene observando que la EA no sólo es un síndrome en el sentido médico de la palabra (es decir, una patología con distintas etiologías), sino que existen diferentes subtipos de EA tanto clínicos como anatomopatológicos o bioquímicos/farmacológicos.

Posiblemente, para el desarrollo de la EA, es necesario que existan una serie de factores propios predisponentes (genéticos, neuronales, etc.) que junto a otros factores hagan alterar diversos sistemas fisiológicos del SNC (sistemas neurotransmisores, sistemas de comunicación celular diferentes a la neurotransmisión, procesos metabólicos, etc.) que produzcan un deterioro funcional progresivo cuya expresión clínica final común sea la demencia. Esto ha sido apuntado ya por varios autores (Cuadro 7) (Toledano, 1988).

Cuadro 7: Esquema sobre el modelo propuesto de génesis de la EA, como vía final común de múltiples vías etiopatogénicas que conducen a la demencia. (Toledano, 1988)



Existen muy diversas teorías sobre la EA lo que claramente indica que no se conoce bien todavía ni la etiología ni la etiopatogenia, a pesar del gran esfuerzo investigador de los últimos años. Existen teorías tóxicas, genéticas, infecciosas, de involución acelerada, de alteraciones neurofibrilares, de déficits de neurotransmisores, de involución selectiva neuronal, de alteraciones de factores de crecimiento y de envejecimiento, etc. Sin embargo, esta aparente rémora para el tratamiento o la prevención de la enfermedad es un gran acicate para profundizar los conocimientos en muchos aspectos de la misma y abrir nuevas líneas de investigación para explorar y explotar todos los puntos clave del proceso patológico que puedan servir para retrasar el avance de la EA, para paliar los déficit cognitivos o para desarrollar nuevas y eficaces terapias farmacológicas.

1.5. LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER TÍPICA Y ATÍPICA

Las manifestaciones clínicas de la EA se abordan utilizando un modelo heurístico biopsicosocial. Según este modelo, la fenomenología clínica de las demencias es el resultado de una compleja interacción de factores de índole biológica, psicológica y social (Kitwood, 1993). Asimismo, hay que distinguir la existencia de hechos clínicos “típicos” y “atípicos” en la EA, tratando de conocer la utilidad y el significado de esta diferencia.

Este apartado tendrá un cuádruple hilo conductor –cognitivo, conductual, funcional y somático-. Las manifestaciones cognitivas y funcionales están estrechamente relacionadas, y dependen sobre todo del sustrato biológico de la enfermedad. La etiopatogenia de las alteraciones conductuales es más compleja y se distingue entre síntomas “conductuales”, producto de la interacción entre la disfunción cognitiva y la predisposición bioquímica, y síntomas “psicológicos”, que resultan de la reacción del paciente ante la consciencia de sus déficits (Eastwood y col., 1996). Existen síntomas conductuales (“neuropsiquiátricos”), que vienen mayormente determinados por la alteración de distintas áreas cerebrales, si bien admite el influjo ambiental (López, 1998; Tekin y cols., 2001). Las circunstancias sociales (escolarización, ambiente familiar, acceso a recursos sociosanitarios) condicionan las manifestaciones clínicas de las demencias, especialmente en el eje conductual y funcional.

Al final se expondrán las cuatro fases clínicas en la EA típica –deterioro sin demencia, demencia ligera, demencia moderada y demencia intensa-. Estas fases, a pesar de no presentar límites definidos, son universalmente aceptadas y ayudan a ofrecer una visión global de la clínica de los pacientes con esta enfermedad en cada momento de su enfermedad y comprender la génesis de estas manifestaciones; se espera poder contribuir así a un mejor diagnóstico y a un tratamiento más racional.

Ha sido muy debatida la existencia de la *EA típica* (forma temporal mesial), en la que los distintos déficit cognitivos y funcionales siguen un orden cronológico de aparición. Quienes argumentan en contra aducen la variabilidad en el patrón cognitivo observada en función de factores tales como la edad de comienzo o la presencia de signos neurológicos (parkinsonismo, mioclonias) (Lawlor y cols., 1994; Richards y cols., 1993); quienes argumentan a favor responden que los estudios que demuestran variabilidad no han tenido en cuenta el estadio de la enfermedad. Se trata de una cuestión muy difícil de resolver, ya que los instrumentos de estadificación global incluyen la valoración cognitiva, de modo que sesgarían hacia la uniformidad (Kertesz y col., 1996).

La práctica clínica diaria muestra que una mayoría de pacientes siguen un patrón común de deterioro cognitivo y funcional, tal y como se refleja en las escalas de valoración global, que han sido elaboradas tras la observación sistemática de estos pacientes (Bermejo y col., 1994). Paralelamente, los estudios anatomoclínicos confirman una forma más frecuente, de inicio temporal mesial (corteza entorrinal, hipocampo), que corresponde al patrón descrito por Braak y cols., (1996). Después las lesiones se extienden a núcleos del prosencéfalo basal, al tálamo anterior y a la corteza de asociación heteromodal temporoparietal. Frente a esta mayoría de casos típicos, existen otros atípicos, donde desde el inicio predomina el compromiso de otras áreas cerebrales (Galton y cols., 2000).

La clínica es un fiel reflejo de las regiones afectadas. La enfermedad aparece de forma insidiosa, tras una larga fase preclínica, por lo que no es extraño que a menudo sea difícil precisar cuáles fueron las primeras manifestaciones y cuándo aparecieron. Suele tratarse de un paciente de más de 60 años, que acude a consulta acompañado por algún familiar, siendo éste el que refiere pérdida de

memoria para hechos recientes, de inicio progresivo de uno a tres años de evolución (Binetti y cols., 2000). Casi invariablemente el informador admitirá que la memoria remota está conservada, y probablemente asentirá a la concurrencia de otras manifestaciones de menor intensidad, tales como desorientación, dificultades para recordar nombres, ligeros cambios en el carácter, apatía y tristeza. Un paciente que toma la iniciativa, narrando con todo detalle sus episodios de “pérdida de memoria” (cuando en realidad se trata de lapsos atencionales), es muy probable que tenga Alzheimer (Bouchard y col., 1996).

Dependiendo del entorno social y asistencial, una proporción de los pacientes no presentará todavía un descenso significativo en su rendimiento funcional; nos encontraríamos entonces en la fase clínica más incipiente de la enfermedad: la del deterioro sin demencia, a la que seguirían las fases de demencia ligera, moderada e intensa. Esta cuádruple distinción clínica deriva de los códigos diagnósticos de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-III-R) y de la Organización Mundial de la Salud (ICD-10), completados y matizados por dos escalas globales específicamente diseñadas para el caso –la escala global de deterioro de Reisberg (GDS) y la escala de estadificación clínica de la demencia de Hughes (CDR) (Bermejo y col., 1994) (Cuadro 8).

Cuadro 8: Hechos clínicos típicos de la EA (Bermejo y col., 1994)

Diagnóstico Clínico	Deterioro sin demencia	Demencia ligera	Demencia moderada	Demencia intensa
Alteraciones Cognitivas	M. episódica anterógrada	Atención, f. ejecutivas, denominación, razonamiento, a. visuoespacial, m. semántica.	Lenguaje, praxias, gnosia visual, m. remota.	No valorables
Alteraciones Funcionales	Actividades Complejas, inusuales o imprevistas.	Actividad laboral, Finanzas, cocina, Citas, fármacos.	Vestido, aseo, esfínter vesical, esfínter anal.	Alimentación, bipedestación, sedestación, deglución.

Alteraciones Conductuales	Ansiedad, depresión	Acentuación de rasgos premórbidos, apatía, ansiedad, depresión.	Agresividad, Agitación, tristeza, Hipofagia, ansiedad, ideas delirantes, alucinaciones.	Vocalizaciones, signos guturales.
Alteraciones Somáticas			Pérdida de peso, parkinsonismo, crisis epilépticas.	Cuadriparesia espástica, coma.
GDS	3	4	5-6	7
CDR	0,5	1	2-3	4-5
Duración (años)	2-3	2	4	6
MMSE	23	18	14	0

En la fase de *deterioro sin demencia* predominan las manifestaciones cognitivas. Invariablemente se ve afectada la memoria episódica anterógrada (es decir, el nuevo aprendizaje de hechos ligados a su contexto vivencial y externo de adquisición). Adicionalmente puede detectarse déficit en alguna de las siguientes áreas cognitivas: funciones ejecutivas, atención, denominación, razonamiento y área visuoespacial Albert y cols., (2001). La memoria inmediata, la personalidad, la consciencia de enfermedad y la mayoría de los aspectos lingüísticos están preservados, lo que confiere al paciente un aspecto afable, no exento a veces de cierta ansiedad. La duración de este período no suele ser superior a dos o tres años: una extensión mayor obliga a plantearse diagnósticos alternativos.

Las pruebas de nuevo aprendizaje verbal son las más eficientes para detectar pacientes en esta fase. La puntuación por debajo de 1,5 desviaciones estándar en una prueba de aprendizaje de palabras con un rendimiento cognitivo y funcional global normal es predictiva de Alzheimer, siempre y cuando no existan otras causas de deterioro cognitivo (enfermedades sistémicas, fármacos, déficit neurosensorial, etc.). La afeción adicional de otras áreas cognitivas añade riesgo Petersen y cols., (1999). La memoria inmediata –medida, por ejemplo, mediante la repetición de dígitos en orden directo–, está típicamente preservada en esta fase y permite descartar un componente atencional importante, más propio de los estados confusionales.

Se detecta depresión en un 60% de los pacientes que aún no tienen demencia Visser y cols., (2000). Como manifestación de Alzheimer, la depresión puede ser un síntoma más de la enfermedad, una reacción del paciente ante la consciencia de sus déficit, o una mezcla de ambas cosas. Pero la depresión también puede ser una enfermedad concomitante, que actúa como factor de confusión. De hecho, la depresión en el anciano sólo es predictiva de EA en los casos con elevada escolaridad Geerlings y cols., (2000). Algunos aspectos clínicos cualitativos pueden ayudar a distinguir la depresión primaria de la sintomática del Alzheimer (Eastwood y col., 1996; Bouchard y col., 1996; Katz, 1998).

Las dificultades funcionales están estrechamente relacionadas con los déficit cognitivos, y vienen condicionadas por aspecto sociales. Pueden aparecer problemas en actividades complejas, inusuales o imprevistas, tales como la planificación, la toma de decisiones o el manejo de nuevos aparatos (ordenadores, etc.). Es típico que el paciente retenga poco material leído (por ejemplo, tras la lectura del periódico) (Daly y cols., 2000). No es de extrañar que en personas con actividades reducidas (personas sin escolaridad o muy ancianas) esta etapa pase a menudo desapercibida.

El paciente con Alzheimer inicial no presenta trastornos somáticos llamativos. Como ya se ha apuntado, la asociación de enfermedades sistémicas descompensadas (bronquitis crónica, hepatopatía, etc.) debe hacer demorar el diagnóstico. La presencia de signos neurológicos llamados “focales” en la exploración física obliga a pensar en otras enfermedades demenciantes (Geldmacher y col., 1997) (Cuadro 9)

Cuadro 9: Hechos clínicos atípicos en la EA inicial y diagnóstico alternativo más probable (Geldmacher y col., 1997)

	DV	DFT	DCL	HPN	PSP	DCB	EH
Inicio agudo o subagudo	+		+				
Marcadas fluctuaciones			+				
Anosognosia		+					
Hiperfagia, estereotipias, Pérdida de la conciencia social.		+					
Alucinaciones visuales			+				
Incontinencia	+	+		+			
Temblor, rigidez, bradicinesia	+		+		+	+	
Trastorno de la marcha	+			+	+		

Parálisis de la mirada					+		
Corea							+
Otros signos focales neuroológicos	+						

DV: demencia vascular; DFT: demencia frontotemporal (variante frontal); DCL: demencia con cuerpos de Lewy; HPN: hidrocefalia a presión normal; PSP: parálisis supranuclear progresiva; DCB: degeneración corticobasal; EH: enfermedad de Huntington.

La incapacidad para realizar alguna de las actividades habituales marca el inicio de la fase de *demencia ligera* en el Alzheimer. Este hito está muy condicionado por aspectos psicosociales: retraimiento y justificaciones por parte del paciente, sobreprotección por parte de los familiares, etc. Con razón, las escalas globales (GDS, CDR) utilizan parámetros distintos, mayoritariamente cognitivos, para diferenciar los distintos estadios de la enfermedad (Bermejo Pareja y col., 1994). Los primeros signos de fracaso funcional pueden aparecer en el entorno laboral: el paciente precisa ayuda o supervisión en su puesto habitual, o es trasladado a un puesto de menor exigencia. Las amas de casa reducen su repertorio culinario y comienzan a necesitar asistencia en la compra y en el manejo del dinero. Hombres y mujeres en general ya no son capaces de acudir a sus citas por sí solos, ni pueden manejar su medicación. Con todo, algunos pacientes viven de manera autónoma en un entorno reducido.

En lo referente a la cognición, la dificultad en la memoria episódica anterógrada sigue siendo lo más llamativo. Existe un defecto prominente en la codificación y en el almacenamiento, con relativa preservación de la recuperación. Este patrón mnésico es útil para distinguir el Alzheimer de la depresión primaria, de la demencia frontotemporal y de la demencia vascular subcortical, en la que existe un mayor defecto de recuperación y el almacenamiento está relativamente preservado (Vanderploeg y cols., 2001). A los fallos de memoria se suman ya claras alteraciones en otras áreas: la atención, funciones ejecutivas, razonamiento, lenguaje, cálculo y área visuoespacial (Price y cols., 1993). A partir de esta fase el paciente empieza a ser menos consciente. Reisberg interpreta la negación de la enfermedad como una reacción ante la percepción del propio deterioro (Eastwood

y col., 1996); sin embargo, se ha demostrado que la anosognosia guarda relación con la hipoperfusión frontal derecha, y es independiente de la depresión (Starkstein y cols., 1995).

Mientras que los ejes cognitivo y funcional sufren un deterioro en gran parte jerárquico, las alteraciones conductuales, individualmente consideradas, son contingentes e imprevisibles, debido a una mayor influencia de factores psicológicos y ambientales (Eastwood y col., 1996; Hope y cols., 1999). Algunos trastornos, como la apatía, parecen más condicionados por factores biológicos y, en mayor o menor grado, afectan a casi todos los pacientes (Tekin y cols., 2001). También son frecuentes en esta fase la depresión y la ansiedad (Eastwood y col., 1996; Devanand y cols., 1992). La aparición precoz de determinados trastornos conductuales obliga a replantear el diagnóstico (Bozeat y cols., 2000).

La demencia moderada comienza cuando el paciente necesita supervisión en las actividades básicas. Al principio hay que seleccionarle el vestido o recordarle el aseo. Con el tiempo va precisando ayuda para colocarse la ropa en forma y orden correctos, para asearse y para controlar los esfínteres. La pérdida de capacidades funcionales guarda un cierto paralelismo inverso con la adquisición de los hitos psicomotores en el niño. Este fenómeno ha sido recientemente formulado como teoría de la petrogénesis por Reisberg.

Las habilidades cognitivas siguen deteriorándose como resultado de una afección cortical ya sólo respeta las áreas sensitivas y motoras primarias. Lo más llamativo es la progresiva desestructuración del lenguaje, el deterioro de las praxias y la agnosia visual. El lenguaje pierde su estructura gramatical, se vacía de contenido, si bien la repetición, la comprensión y algunos aspectos no verbales están relativamente preservados (Harrell y cols., 2000).

La apraxia ideacional se manifiesta como dificultad para llevar a cabo tareas secuenciales, mientras que la apraxia ideomotora se hace evidente cuando se solicita la ejecución de actos simbólicos. En la copia de dibujos es típico el fenómeno de aproximación al modelo (closing-in), que refleja daño parietal derecho. La agnosia asociativa visual da lugar a las típicas identificaciones erróneas (el paciente cree que los personajes de la televisión están en la casa) y probablemente facilitará la aparición de algunos trastornos de conducta.

La fase de demencia moderada es la más proclive a la aparición de alteraciones de la conducta: si se observa durante un tiempo suficiente, todos los pacientes las presentan. En un estudio con un seguimiento medio de tres años la alteración más frecuente fue la agresividad verbal, que se detectó en el 94% de los casos. Siguieron, por orden de frecuencia, el aspecto de tristeza, la hipofagia, la ansiedad y la resistencia a ser vestido o aseado. Aunque más de la mitad de los pacientes tienen ideas delirantes, rara vez son persistentes y no criticadas (Eastwood y col., 1996; Hope y cols., 1999; Devanand y cols., 1992).

En esta fase la enfermedad ya provoca alteraciones somáticas. El paciente ofrece un aspecto de envejecimiento acelerado, provocado por la pérdida de peso y por la frecuente asociación de parkinsonismo. La hipofagia aparece en el 70% de los pacientes y ya no desaparece Hope y cols., (1999). El parkinsonismo se asocia a un mayor deterioro cognitivo y a un incremento de la mortalidad, pero no está claro si es debido a la presencia de cuerpos de Lewy corticales (Mitchell y col., 2000; Wilson y cols., 2000).

El inicio de *la demencia intensa* coincide con la necesidad de ayuda para la alimentación. A partir de aquí los hitos funcionales son más útiles que las habilidades cognitivas para controlar la progresión de la enfermedad Harrell y cols., (2000). El paciente va simplificando el uso de cubiertos, a la vez que pierde sus últimas capacidades de expresión verbal. Emite sonidos guturales o vocalizaciones, que a menudo parecen reflejar malestar. Lentamente va perdiendo la capacidad de deambular, de permanecer sentado, de fijar la mirada, de tragar y de sonreír. El paciente queda en estado comatoso, con cuadriparesia espástica en flexión, hasta que alguna complicación médica precipita el final. La duración total de la enfermedad oscila entre 5 y 20 años.

La prevalencia de formas atípicas de Alzheimer rondaría en torno al 25% de los pacientes con EA. En los estudios necrópsicos la carga lesional del hipocampo y de la corteza entorrinal es similar o inferior a la observada en los pacientes con forma típica. Sin embargo, la afección frontal, temporal neocortical y posterior es claramente superior en las variantes homónimas respectivas.

Enfermedad de Alzheimer frontal: es la forma atípica más frecuente, que oscila entre el 14% y el 20% en las series con necropsia. En esta variante

predominan los ovillos neurofibrilares en el lóbulo frontal. Se caracteriza por un patrón cognitivo con alteración prominente en las pruebas atencionales y en las funciones ejecutivas Johnson y cols., (1999).

Enfermedad de Alzheimer temporal neocortical: esta forma se da con una prevalencia de un 10% en las series con necropsia cursa con afasia (Galton y cols., 2000; Price y cols., 1993) Se distinguen dos variantes, con formas mixtas o transaccionales. Unas veces la alteración del lenguaje se asemeja a la que existe en la afasia no fluente progresiva, donde se alteran los componentes fonológicos y gramaticales, con preservación inicial de aspectos semánticos. Otras el cuadro imita a la afasia fluente progresiva, donde se produce el patrón inverso (Galton y cols., 2000; Rossor, 2001). Hasta la fecha sólo existe un caso bien documentado de afasia primaria progresiva (Galton y cols., 2000). Lo habitual es que se trate de la enfermedad de Pick o de degeneraciones inespecíficas.

Enfermedad de Alzheimer posterior: es la menos frecuente entre 3% y un 9,20%, su distinción clínica tiene especial trascendencia, ya que prácticamente todos los síndromes neurodegenerativos de predominio posterior son debidos a esta enfermedad Alberca, (2001). Se han descrito tres variantes: una de localización occipitotemporal, que cursa con agnosia topográfica y alexia; otra de localización parietal, que cursa con apraxia y agrafia, y una tercera forma menos frecuente occipital, que cursa con agnosia aperceptiva y reducción concéntrica del campo visual Galton y cols., (2000).

Conforme avanza la edad es más probable que la enfermedad aparezca asociada a lesiones de otro origen, que también contribuyen a la demencia, principalmente lesiones vasculares y esclerosis hipocámpica. Parece que estos casos se asocian a un curso menos agresivo, donde predominan los trastornos de la memoria y de las funciones ejecutivas, tal vez como reflejo de un mayor componente lesional subcortical Crystal y cols., (2000). Es posible que estas formas combinadas expliquen las asociaciones encontradas entre una edad de inicio temprana y una mayor afección de determinadas funciones corticales Van Gool y col., (2000).

1.6. EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Nuestro objetivo es describir el perfil neuropsicológico característico de la EA, incluyendo los aspectos más relevantes de su evaluación, así como las posibles contribuciones de las técnicas de neuroimagen en el diagnóstico de esta enfermedad. En este sentido, queremos señalar que contamos con recientes trabajos de revisión en castellano realizados por Junqué, (1994), Junque, y col., (1994), así como por Espert y cols., (1995a), (1995b), (1995c), (1996).

En primer lugar, describiremos brevemente los cambios neuropsicológicos del envejecimiento normal, para diferenciarlo de las alteraciones propias de las demencias, en general, y de la demencia tipo Alzheimer (EA), en particular. Tras exponer los criterios diagnósticos de la EA, tanto del grupo NINCDS-ADRDA como del DSM-IV, comentaremos los aspectos más significativos de la evaluación y perfil neuropsicológico. Por último, recogeremos las aportaciones y perspectivas de las técnicas de neuroimagen en la EA.

1.6.1. Envejecimiento normal

Haciendo abstracción de las múltiples diferencias individuales, relacionadas con factores biológicos, sociales y culturales, podemos señalar que, en líneas generales, a lo largo de nuestra vida adulta existen funciones que se conservan hasta etapas muy tardías, mientras que otras van declinando de forma lenta y progresiva. El cuadro 10 recoge, de forma resumida las *funciones cognitivas en el envejecimiento*, distinguiendo las que se conservan de las que se deterioran.

Cuadro 10: Funciones cognitivas en el envejecimiento (Barroso, 1997).

Decrecen:

- * Inteligencia: más marcado en el componente manipulativo que en el verbal.
- * Funciones ejecutivas: mayor rigidez mental y comportamental.
- * Lenguaje: fluidez verbal.

- * Memoria: verbal y visual.
- * Funciones visoperceptivas y visoespaciales.
- * Velocidad de procesamiento cognitivo.
- * Actividad motora

Conservan:

- * Lenguaje: vocabulario.
- * Razonamiento verbal.
- * Memoria remota.
- * Gnosias.
- * Praxias

Entre las funciones que se deterioran con la edad nos encontramos, en primer lugar, el componente manipulativo de la inteligencia. Las escalas que evalúan este componente son mucho más sensibles al paso de los años que los tests que configuran el componente verbal (Earnest, y cols., 1979). Esta diferencia se ha intentado explicar atendiendo al componente visoespacial que tienen las pruebas manipulativas, así como al factor motor y a los requerimientos de rapidez en la ejecución (Ogden, 1990). Aunque hay cierta controversia con respecto a la influencia de cada uno de estos factores, se ha llegado a la conclusión de que en el envejecimiento se produce un decremento gradual en el rendimiento en tareas visoperceptivas y visoespaciales (Eslinger y col., 1983). A pesar de la conservación del componente verbal de la inteligencia, en el lenguaje se observa decremento en la fluidez verbal, así como en tareas que requieren comprensión de estructuras gramaticales complejas (Huff, 1990).

En cuanto a las funciones ejecutivas, se ha observado deterioro con la edad en la mayoría de las pruebas de componente frontal, indicando una pérdida de flexibilidad, tanto mental como comportamental (Junqué y col., 1994). De acuerdo con estos autores, la memoria reciente sufre también un declive con la

edad en prácticamente todas sus modalidades. Se caracterizan principalmente por una dificultad para evocar información, tanto semántica como episódica, aunque siempre en referencia a datos poco importantes que, además, pueden ser evocados momentos después, o en otro contexto. Igualmente, en fases relativamente tempranas del envejecimiento, se comienza a detectar una afectación motora, que se ha relacionado con una degeneración de la sustancia negra.

Asimismo, se objetiva un enlentecimiento cognitivo (Junqué y col., 1990), que se ha relacionado con una degeneración de sustancia blanca denominada leucoaraiosis por Hachinski y cols., (1987). Por otra parte, en cuanto a las funciones que se encuentran preservadas en el envejecimiento destacan el razonamiento verbal y la riqueza de vocabulario, que puede incluso incrementarse con la edad, así como la memoria remota (Junqué y col., 1994). Las praxias y gnosias son funciones que, en líneas generales, tampoco se deterioran en el envejecimiento normal. Aunque esto no está exento de controversia dado que en algunos estudios se ha detectado un decremento en el rendimiento en tareas específicas que evalúan estas funciones, aunque estos cambios no llegan a interferir con su empleo en la vida diaria.

1.6.2. Demencia

Este deterioro cognitivo asociado al envejecimiento es sustancialmente diferente del que caracteriza a la demencia. Sin entrar en la discusión de las diferentes definiciones, se entiende por *demencia* un declive de las funciones cognitivas, determinado por la historia de deterioro y por las alteraciones apreciadas en el examen clínico y mediante tests neuropsicológicos. Es importante señalar que se trata de un trastorno adquirido, es decir, hay una pérdida intelectual en relación con el nivel premórbido del paciente. Se contrapone, por tanto, al retraso mental. Por tanto, y de acuerdo con McKhann y cols., (1984), el diagnóstico de demencia es conductual y no se determina por pruebas de neuroimagen, el EEG u otras pruebas de laboratorio, aunque ciertas causas específicas de demencia pueden ser identificadas por estos medios. Un diagnóstico de demencia no se puede realizar cuando el nivel de conciencia está alterado por delirium, estupor o coma, o cuando otras alteraciones impiden el

adecuado examen del estado mental. En estudios longitudinales sobre la estabilidad del diagnóstico de demencia se ha puesto de manifiesto el alto número de falsos diagnósticos, los cuales, según Frederiks (1985) oscilan entre 11-50%. Las entidades que plantean los principales problemas de diagnóstico diferencial son el estado confusional agudo, la pseudodemencia depresiva y las disfunciones neurológicas focales (Junqué y col., 1994; Espert y col, 1996).

El estado confusional agudo o delirium consiste en un estado mental anormal en el que un deterioro cognitivo global coexiste con una disminución de la conciencia. Generalmente, su comienzo es agudo y, dado que las causas suelen ser tratables, puede ser reversible. El rasgo más importante para el diagnóstico diferencial es el deterioro de conciencia, operativizado en un déficit en atención: el paciente puede atender durante períodos cortos pero se distrae fácilmente, se ve muy interferido por estímulos ambientales y le cuesta mantener una línea coherente de pensamiento. Hay que señalar que muchas demencias, especialmente en pacientes de edad avanzada, pueden iniciarse con un estado confusional agudo.

El término pseudodemencia hace referencia a un cuadro clínico de alteración en el funcionamiento intelectual que imita a la demencia y que puede ocurrir en pacientes con una enfermedad psiquiátrica primaria. Constituyen, aproximadamente, el 9% de los casos remitidos para evaluación del deterioro intelectual. Caine (1981) ha propuesto cuatro criterios para definir y diagnosticar pseudodemencia: a) un deterioro intelectual en pacientes con un desorden psiquiátrico primario; b) los rasgos del deterioro intelectual son similares a los causados por las demencias degenerativas; c) el deterioro cognitivo es potencialmente reversible con un diagnóstico correcto y el consiguiente tratamiento; d) ausencia de un proceso neuropatológico identificable que pueda explicar el deterioro mental.

Aunque son varios los trastornos psiquiátricos que pueden presentarse con pseudodemencia (manía, reacciones histéricas, esquizofrenia, trastornos paranoides), la causa más común es la depresión. De hecho, siguiendo a Marsden, (1985), los pacientes de edad con depresión tienen un alto riesgo de ser diagnosticados de dementes (8-15% de falsos diagnósticos) ya que presentan alteraciones en memoria y concentración, fatiga, enlentecimiento psicomotor e,

incluso, incontinencia urinaria. En algunos casos, además, la depresión puede no ser totalmente evidente, incrementándose así los problemas para el diagnóstico diferencial. Se debe atender especialmente a:

1. La presencia de depresión y de ilusiones persecutorias.
2. Una historia de episodios previos psiquiátricos, no necesariamente de tipo depresivo.
3. La presencia de quejas persistentes, sobre todo de memoria, con cierto detalle y con un marcado sentimiento de angustia.
4. Pobre esfuerzo o falta de motivación en la ejecución de las pruebas que constituyen el examen neuropsicológico.
5. Marcada variabilidad en pruebas de dificultad similar.
6. Una afectación similar de la memoria reciente y la remota.
7. Mutismo y lentitud grave en el procesamiento motor y cognitivo.
8. Comienzo brusco y progresión rápida.
9. Corta duración de los síntomas si se da ayuda profesional (terapéutica y farmacológica).
10. Precipitación por un suceso vital importante.
11. Neuroimagen normal.

Es importante señalar que la presentación de uno de estos rasgos no es concluyente, siendo necesario atender al marco general. Además, demencia y depresión pueden coexistir, de hecho la depresión es una de las características de las demencias subcorticales.

Las lesiones focales frontales, temporales o parietales pueden dar lugar a la aparición de déficits, más o menos restringidos, en las diferentes funciones cognitivas o conductuales, pudiendo aparecer un cuadro similar a una demencia (afasias severas, síndromes amnésicos, síndrome del giro angular). La exploración

neuropsicológica debe constatar el carácter focal de los síndromes, observándose la conservación de las restantes funciones.

Criterios del NINCDS-ADRDA

Los criterios de diagnóstico de la EA se encuentran estandarizados siguiendo directrices internacionales. Los más utilizados son los del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke y Alzheimer's and Related Disorders Association de Estados Unidos (NINCDS-ADRDA) (McKhann y cols., 1984); y los de la American Psychiatric Association (APA) a través del desarrollo de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV, 1994). La primera incluye el examen neuropsicológico como método de confirmar el diagnóstico clínico y como procedimiento para objetivar y medir los déficits cognitivos, permitiendo diagnosticar la enfermedad como Alzheimer posible, probable y definitivo. Los Cuadros 11 y 12 recogen, de forma resumida, los criterios de ambas instituciones.

Cuadro 11: Criterios del grupo de trabajo NINCDS-ADRDA para el diagnóstico de Alzheimer probable, posible y definitivo (McKhann y cols., 1984)

A. Criterio clínico de enfermedad de Alzheimer probable:

- Demencia establecida por examen clínico y documentada mediante el test Mini-Mental del Folstein o similares y confirmado por pruebas neuropsicológicas.
- Déficit en dos o más áreas cognitivas.
- Empeoramiento progresivo de memoria y otras funciones cognitivas.
- Ausencia de alteraciones de conciencia.
- Inicio entre 40 y 90 años.

-
- Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que por ellas mismas pudieran explicar los déficit en memoria y cognición.
- B. El diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable se sustenta por:
- Deterioro progresivo de funciones cognitivas específicas como lenguaje (afasia), habilidades motoras (apraxia) y percepción (agnosia).
 - Deterioro de actividades de la vida cotidiana y patrones alterados de conducta.
 - Historia familiar de alteraciones similares, en especial si están confirmadas neuropatológicamente.
 - Resultados de laboratorio: punción lumbar, EEG normal o no específico, evidencia de atrofia cortical en la TC con progresión documentada por observación serial.
- C. Características clínicas consistentes con el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable, tras la exclusión de otras causas de demencia:
- Mesetas en el curso de la enfermedad.
 - Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, delusiones, ilusiones, alucinaciones, arrebatos catastróficos verbales, emocionales o físicos, alteraciones sexuales, pérdida de peso y signos neurológicos motores en pacientes avanzados.
 - Ataques epilépticos en estadios avanzados.
 - TC normal para la edad.
- D. Características que hacen incierto o improbable el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable:
- Inicio repentino.

-
- Signos neurológicos focales en un curso no avanzado como hemiparesia o pérdida sensorial.
 - Ataques epilépticos, accidentes vasculares cerebrales o alteraciones de la marcha al inicio de la enfermedad.

E. Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer posible:

- A partir de un síndrome de demencia en ausencia de otras alteraciones neurológicas, psiquiátricas o sistémicas suficientes para causarlo y en presencia de variaciones en el inicio, presentación y curso clínico.
- En presencia de otra alteración cerebral o sistémica suficiente para causar demencia pero que no es considerada la causa.
- En investigación puede usarse cuando se identifica un déficit cognitivo severo gradualmente progresivo en ausencia de otra causa identificable.

F. Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer definitiva:

- Los criterios clínicos para enfermedad de Alzheimer probable.
 - Evidencia histopatológica obtenida de biopsia o autopsia.
-

Cuadro 12: Resumen de criterios de EA del DSM-IV (Barroso Ribal, 1997)

A) Déficit cognitivos múltiples:

1. Deterioro de la memoria.
2. Una o más de las siguientes alteraciones cognitivas:
 - a) Afasia,
 - b) Apraxia,
 - c) Agnosia,
 - d) Capacidad ejecutiva.

-
- B) Alteraciones en A1 y A2 deterioran significativamente las actividades sociales o profesionales.
 - C) El curso es de inicio gradual y disminución cognitiva continuada.
-

1.6.3. Objetivos de la evaluación neuropsicológica

De acuerdo con Boller (1991) se pueden establecer tres objetivos o estrategias en la evaluación neuropsicológica de la EA:

- Confirmación o rechazo del diagnóstico (diagnóstico diferencial).
- Establecimiento de pronóstico de la enfermedad.
- Valoración de la eficacia de los ensayos terapéuticos.

El primero de ellos se desprende directamente de la relevancia que los criterios antes comentados le asignan a la evaluación neuropsicológica. Dada la ausencia de marcadores biológicos fiables, es el procedimiento que, desde el punto de vista clínico, más nos acerca al establecimiento del diagnóstico de la enfermedad. Este primer objetivo se centra especialmente en el análisis de las habilidades cognitivas que se han perdido y sus correlatos con la afectación neuropatológica. Al mismo tiempo, ha de contemplar el diagnóstico diferencial tanto con la pseudodemencia depresiva y/o pérdida de memoria asociada con el envejecimiento, como con otras demencias.

El segundo objetivo, establecimiento del pronóstico, es importante de cara a orientar en cuanto a la pérdida de competencia en ámbito social y profesional, la institucionalización e incluso la muerte. En este sentido, tienen un importante valor predictivo el deterioro en lenguaje, especialmente el observado en tareas de fluidez y denominación, y en memoria (Boller, 1991; Junqué y col., 1994).

El tercer objetivo, consiste en el establecimiento de una línea base del nivel de rendimiento cognitivo para poder comparar las posibles modificaciones observadas como consecuencia de la aplicación de ensayos terapéuticos. Para su consecución es importante contar con un protocolo de pruebas neuropsicológicas

de aplicación fácil, sensibles en la detección de cambios y que puedan repetirse o sustituirse para evitar el efecto de aprendizaje.

La EA, como hemos señalado en los criterios diagnósticos, tiene un inicio insidioso caracterizado por lentas y constantes pérdidas de las funciones cognitivas y cambios emocionales. Esta asociación con elementos ansiosos y depresivos puede dificultar el diagnóstico durante cierto tiempo, incluso varios años. Por ello, es importante contar con el mayor número posible de datos sobre la historia clínica del paciente. Al margen de la información habitual sobre antecedentes familiares, historia médica, pruebas de laboratorio, etc., es especialmente relevante obtener información de los familiares sobre problemas que se pueden haber puesto de manifiesto en su vida diaria. Así por ejemplo, la familia puede informarnos sobre la existencia de dificultades para orientarse en lugares poco familiares (desorientación espacial), la dificultad para vestirse por sí mismo (apraxia del vestir), alteraciones en el lenguaje (por ejemplo, dificultades para encontrar la palabra adecuada), cambios en su personalidad y conducta (cambios de humor, irritabilidad, apatía, etc.), así como sobre la actitud del paciente frente a su situación (despreocupación, ausencia de quejas espontáneas, etc.). A lo largo del desarrollo de la exploración, el propio evaluador puede obtener indicadores sobre alteraciones conductuales y actitud del paciente.

Para una determinación rápida de la presencia y grado de deterioro están disponibles diferentes escalas, siendo la más usada el Mini Mental State Evaluation (MMSE) de Folstein y cols., (1975). Estos instrumentos, si bien cubren algunos aspectos de la evaluación, no pueden sustituir una exploración neuropsicológica exhaustiva. Esta exploración debe cubrir las siguientes áreas:

- **Orientación:** debe evaluarse la orientación personal y la espacio-temporal. Con respecto a la primera, es frecuente encontrar la presencia de anosognosia de la demencia. Por lo que se refiere a la orientación espacial, en las fases iniciales puede aparecer una desorientación que se refleja solamente en la incapacidad para desenvolverse en ambientes nuevos para, posteriormente, extenderse a ambientes familiares. Para algunos autores la desorientación temporal es menos significativa, mientras que la desorientación espacial y temporal son similares.

-
- **Atención:** esta conservada en las fases iniciales. Posteriormente, aparece una susceptibilidad a la distracción y una dificultad para cambiar la atención de un estímulo a otro. La repetición de dígitos suele estar preservada hasta un estado avanzado, pero aparecen dificultades para entender la tarea demandada en las pruebas atencionales como, por ejemplo, el Test de la A (Auditory A's) (Junqué y col., 1994).
 - **Memoria:** la afectación de la memoria aparece desde las fases tempranas. Posiblemente es el trastorno más estudiado de la EA, describiéndose alteraciones tanto en la memoria verbal como en la visual, en la semántica y en la episódica, en la explícita y en la implícita (por ejemplo, Junqué y col., 1994; Carlesimo y cols., 1995; Binetti y cols., 1995; Incalzi y cols., 1995; Sabe y cols., 1995; Randolph y cols., 1995; etc.). Inicialmente, puede que el déficit se observe sólo en la memoria reciente, pero posteriormente se verá afectada también la memoria remota. El recuerdo inmediato puede estar preservado en los estadios iniciales. En la exploración, tal como hemos señalado anteriormente, podemos encontrar conservado el recuerdo inmediato de dígitos, así como el de historias cortas (subtest de Memoria Lógica, de la WMS) en el caso de pacientes con un buen nivel intelectual. La reproducción tras demora de las historias o de formas (subtest de Reproducción visual de la WMS) se ve alterada, pudiendo aparecer respuestas confabulatorias. La curva de aprendizaje verbal, valorada, por ejemplo, mediante el AVLT-de A. Rey, está alterada, con un recuerdo a largo plazo muy deficitario. En el reconocimiento aparecen tanto omisiones como falsos positivos. Para evaluar la memoria remota puede preguntarse al paciente sobre acontecimientos de su vida personal, nombres de familiares, datos de información general, personajes famosos, etc. Es habitual observar la presencia de paramnesias. En general, se trata de un déficit que abarca tanto al registro como a la consolidación de nueva información, así como a la capacidad para recuperar información plenamente consolidada.
 - **Lenguaje:** la alteración no afecta uniformemente a las diferentes funciones lingüísticas. En las fases iniciales los pacientes presentan un habla fluida pero con falta de contenido, no suelen iniciar una conversación, están ligeramente

anómicos y tienen dificultades para generar palabras ante consignas. Con respecto a este último déficit, señalar que suele verse afectada tanto la fluidez ante consignas fonéticas como ante consignas semánticas, siendo la fluidez semántica la más deteriorada. Siguiendo a Cummings (1988) el perfil característico de las fases intermedias consiste en una producción fluida, dificultades en la comprensión auditiva y lectora, alteraciones en denominación, con la presencia de parafasias, alteraciones en la escritura, y una pobre fluidez verbal ante consignas. La repetición y la lectura en voz alta están relativamente preservadas durante la mayor parte del curso de la enfermedad. Según estudios de este autor, los subtests de la Boston Diagnostic Aphasia Examination y de la Western Aphasia Battery que detectan las máximas alteraciones son: contenido informativo del habla espontánea, comprensión auditiva para órdenes complejas, denominación por confrontación visual, escritura narrativa, escritura al dictado, habla automática (completar rimas infantiles, refranes) y generación de listas de palabras. Por su parte, los subtest de repetición, especialmente la repetición de palabras y números, y de lectura oral de palabras y frases están mínimamente alterados. El patrón resultante es similar al de una afasia sensorial transcortical, aunque se diferenciaría de ésta en la menor presencia de parafasias y ecolalia, así como en la mayor alteración del habla automática. Por último, en las fases finales, la producción verbal que puede permanecer es altamente incoherente, con ecolalias y posibles dificultades articulatorias, desembocando en algunos casos en mutismo. La agrafia afásica se ve sustituida por una agrafia mecánica.

- Praxias: suelen aparecer en primer lugar las alteraciones en actividades constructivas, que se ponen de manifiesto en pruebas de dibujo espontáneo, copia o en el subtest de Cubos del WAIS. Inicialmente las alteraciones se observan principalmente en las tareas que implican el uso de perspectivas como, por ejemplo, el dibujo de un cubo. El déficit progresa llegando a afectar a tareas simples como la copia de un círculo. Es habitual observar un fenómeno de “closing-in”, tanto en la copia de dibujos como en la construcción de los modelos de los Cubos. Hay dificultades en copiar movimientos o posiciones manuales, en imitar gestos simbólicos o en su

ejecución espontánea, estando especialmente afectadas las praxias simbólicas. La alteración práxica puede llegar a afectar a la vida diaria del paciente, que presentará dificultades para usar objetos comunes y realizar tareas como el vestirse (apraxia del vestir).

- **Agnosias:** constituye otro de los déficits característicos de la EA. Siguiendo a Junqué (1994), las alteraciones visoespaciales son las primeras en aparecer. Inicialmente, el paciente se pierde en espacios poco frecuentes, posteriormente tiene dificultades para orientarse en su propia casa. También aparecen trastornos en el reconocimiento de caras u objetos familiares (agnosias visoperceptivas). En estadios avanzados no reconocerá su propio esquema corporal, teniendo dificultades para expresar y localizar el dolor.
- **Funciones frontales:** las alteraciones de las funciones frontales son menos específicas de la EA. Se observan problemas de fluidez verbal ante consignas, comentados en el apartado del lenguaje, dificultades en el cálculo mental, razonamiento, capacidades ejecutivas y alteraciones en el comportamiento.
- **Personalidad:** en la EA se producen cambios importantes en la personalidad, siendo el rasgo más común la indiferencia y falta de preocupación o interés (anosognosia). Estos cambios en la personalidad pueden evolucionar hacia una caricaturización de rasgos premórbidos (por ejemplo, de meticulosidad a obsesión) o en sentido contrario a las características premórbidas. En algunos casos, como ya hemos indicado, los cambios en los aspectos emocionales aparecen pronto y pueden tomar forma de depresión, dificultando el diagnóstico. En otros, la personalidad y conducta social se mantienen relativamente preservados durante un tiempo considerable. La presencia de síntomas psiquiátricos como depresión, alucinaciones y delusiones son muy frecuentes. Los síndromes depresivos clásicos son, sin embargo, muy raros. Las delusiones (falsas creencias que persisten a pesar de la evidencia contraria) suelen ser poco elaboradas y de tipo persecutorio. Las delusiones más comunes son las de robo. La presencia de delusiones y alucinaciones se asocia con conducta violenta. También se dan alteraciones conductuales como incontinencia urinaria, agresión, deambulación, etc (Cummings, 1988; Junqué y col., 1994).

En resumen, las características más importantes desde el punto de vista neuropsicológico de la EA son las alteraciones en memoria, funciones instrumentales (afasia, apraxia, agnosia) y en la esfera emocional y de la personalidad. En un sentido, de acuerdo con Junqué (1994), la clínica y hallazgos neuropsicológicos de la enfermedad se corresponden a la afectación neuropatológica. Las afectaciones corticales constituyen el clásico síndrome afaso-apracto-agnósico. La degeneración límbica es la principal responsable de la pérdida de memoria y de los elementos psiquiátricos (cambios emocionales y elementos psicóticos). La presentación clínica puede tener un predominio neocortical (dominio de la pérdida de lenguaje, desorientación espacial, dificultades en el vestirse y manejo de los cubiertos...) o un predominio límbico (afectación de la memoria reciente, alucinaciones, ideas paranoides). En fases iniciales de la enfermedad también pueden existir asimetrías hemisféricas, es decir, un predominio del deterioro del lenguaje sobre la desorientación espacial y las capacidades del vestirse o viceversa. En el Cuadro 13 se recogen, a modo de resumen, la mayoría de las alteraciones neuropsicológicas según su localización topográfica.

Cuadro 13: Alteraciones neuropsicológicas según su topografía cerebral en la enfermedad de Alzheimer (Junqué, 1994)

<i>Parietal derecho</i>	<i>Parietal izquierdo</i>
Desorientación espacial	Desorientación derecha-izquierda
Apraxia del vestirse	Apraxia ideomotriz e ideatoria
Apraxia constructiva	Acalculia
Déficit de razonamiento visoespacial	Agrafía
	Déficit de razonamiento abstracto verbal
<i>Temporal derecho</i>	<i>Temporal izquierdo</i>
Desintegración perceptiva	Anomia

	Dificultades de comprensión
	Acalculia
	Disgramatismo
<i>Frontal</i>	<i>Sistema límbico</i>
Baja fluencia	Alteraciones de la memoria reciente
Dificultades en el cálculo mental	Cambios emocionales y del humor
Cambios en el comportamiento social	Rasgos psicóticos (delusiones, paranoia,
Adinamia	alucinaciones)

1.6.4. Neuroimagen

El importante desarrollo de las técnicas de neuroimagen ha permitido su empleo en el estudio de las demencias. En el pasado la función principal de estos procedimientos en la práctica clínica era descartar causas reversibles o tratables, como la hidrocefalia normotensiva, hematoma subdural, infartos o tumores cerebrales (Blesa, 1998). A pesar de ello, hay que señalar que, en el momento actual, su contribución al diagnóstico de EA es escasa al no observarse un patrón específico de alteración. Así, su aportación en el diagnóstico está justificada por la exclusión de otras causas de demencias u otras patologías.

Las técnicas de neuroimagen pueden dividirse en técnicas estructurales, como la tomografía computerizada (TC) y resonancia magnética (RM), y técnicas funcionales, como la tomografía por emisión de fotón único (SPECT), tomografía por emisión de positrones (PET) y RM funcional.

El TC craneal es una técnica que mide los coeficientes de atenuación de rayos X de las diferentes estructuras intracraneales y reconstruye la imagen a partir de estos datos. Sus ventajas principales son su bajo coste, la rapidez de la

técnica, disponibilidad y buena visualización del calcio y la grasa. Sin embargo, la visualización del lóbulo temporal y la fosa posterior es limitada.

En los años ochenta se observó que los pacientes con EA presentaban en la TC craneal una atrofia del hipocampo con una dilatación de la fisura hipocampal, respecto a sujetos controles (Jobst, y cols., 1992). No obstante esta alteración, se observó también en el 22% de sujetos controles (Jobst, y cols., 1992). Estudios posteriores con demostración histopatológica han confirmado este hecho, pero su especificidad se desconoce (De León y cols., 1993; Press y cols., 1989).

De acuerdo con Damasio y cols (1983), los cambios en la tomografía computerizada (TC) indicativos de atrofia son, por orden de significación clínica, la dilatación del tercer ventrículo, la de los cuerpos de los ventrículos laterales, la de las astas frontales de los ventrículos laterales, el tamaño incrementado de la cisura de Silvio, el de la cisura interhemisférica y, en último lugar, la medida de los surcos corticales. La afectación específica o más marcada de alguno de estos parámetros de TC indica un predominio de degeneración de alguna zona cerebral. En relación con la EA la TC no aporta cambios específicos, utilizándose las medidas de las cisuras silvianas, lóbulos temporales, cisternas supraselares, córtex entorrinal y de las formaciones hipocámpicas como predictores radiológicos (Espert y cols., 1995b). Asimismo, se ha obtenido que los sujetos con EA cuando son comparados con el envejecimiento normal, se caracterizan por una rápida atrofia progresiva de los lóbulos temporales mediales (Jobst y col., 1994). Por otra parte, existe controversia en relación con los cambios atróficos en el córtex entorrinal (Scheff y cols., 1993; Terry, 1993; Braak y cols., 1993). La realización de TC seriadas durante el curso de la enfermedad tiene mayor utilidad de cara al diagnóstico que la obtención de una única imagen, ya que constituye una prueba objetiva de degeneración cerebral (Junqué, 1994).

La RM encefálica se basa en la utilización de un potente campo magnético que provoca la alineación de los protones de los tejidos sometidos al mismo. Posteriormente se introduce un pulso de radiofrecuencia que provoca la resonancia de los protones y el cambio en el eje de alineamiento. Al cesar el pulso los protones se vuelven a alinear con el campo magnético, liberando la energía absorbida. Esta energía es detectada y utilizada para reconstruir la imagen. Las

principales ventajas son que permite la visualización del lóbulo temporal, fosa posterior y unión cervicomedular con mayor resolución que la TC.

La visualización de las zonas temporales, hipocampo y amígdala, de importancia en la EA, se ve favorecida con el uso de la resonancia magnética (RM).

La forma del tercer ventrículo también se ha propuesto que podría guardar una correlación con la demencia, sea cual sea su naturaleza, y ser un signo diagnóstico para la misma (Powell y cols., 1993). Los hallazgos más consistentes de la EA son los que reflejan una pérdida de volumen en los lóbulos temporales mediales, incluyendo una dilatación del asta temporal y de las cisternas y cisuras mediales del hipocampo. Estos hallazgos son fiables para discriminar la EA del envejecimiento normal pero, en cambio, su fiabilidad es dudosa para diferenciarla de otras demencias (Espert y cols., 1995b). La fisiopatología y significación clínica de las hiperseñales visualizadas mediante RM en pacientes con EA todavía es controvertida dado que tales señales correlacionan con enfermedades vasculares (Kawamura y col., 1993). Debe tenerse en cuenta, además, que el factor edad puede hacer coexistir cambios propios de la EA con los cambios vasculares propios del envejecimiento, entre los cuales debemos contar con la existencia de lagunas, que hayan sido clínicamente silenciosas y, por supuesto, con la leucoaraiosis (Junqué, 1994).

La RM también puede detectar la atrofia del hipocampo en pacientes con EA inicial e incluso pacientes presintomáticos con EA familiar (Fox y cols., 1996; Fox y cols., 2001; Killiany y cols., 2000). En estas familias se observa que los pacientes que posteriormente desarrollan EA presentan ya desde el inicio una atrofia del hipocampo y que posteriormente el volumen sigue reduciéndose un 5-10% por año (Fox y cols., 2001). Esta reducción se correlaciona con el deterioro cognitivo, medido mediante el Mini-Mental State Examination (MMSE) (Scheltens y cols., 1992; Jack y cols., 1992). Varios estudios recientes (Jack y cols., 1999; Lehtovirta y cols., 1996) analizan el papel de la RM estructural para seleccionar a aquellos pacientes con mínimo deterioro cognitivo que van a evolucionar a EA. Para ello realizan mediciones de las áreas que histopatológicamente se afectan primero (córtex entorrinal, surco temporal

superior y cínculado anterior) en pacientes con defectos de memoria que no cumplen criterios de demencia. Tras tres años de seguimiento observan que las mediciones de estas regiones pueden discriminar entre aquellos que evolucionan a EA de los sujetos normales, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 90%. En estos casos la RM se comporta como un marcador precoz de la EA al detectar cambios anatómicos en pacientes asintomáticos.

Las técnicas de espectroscopia por RM también se han aplicado al estudio de las demencias (Shonk y cols., 1995). Rai y cols., (1999) analizaron la sustancia gris occipital de 114 pacientes con EA y otras demencias, mediante espectroscopia por RM basada en el hidrógeno. Los resultados fueron una reducción de N-acetilaspártato (NAA), el principal marcador neural, y un aumento de mioinositol (MI) en la región explorada. La sensibilidad para diferenciar los pacientes con EA y controles normales fue del 83%, con una especificidad del 95%. Sin embargo, la sensibilidad para diferenciar la EA de otras demencias fue del 82%, con una especificidad del 64%. Otros estudios con un número menor de pacientes han confirmado el aumento de MI en los pacientes con EA, con una ratio MI/(creatina/fosfocreatina) significativamente superior respecto a los pacientes con demencia vascular (Burns y cols., 1989).

El PET consiste en la introducción de radioisótopos emisores de positrones, creados en un ciclotrón o en un acelerador lineal, incorporándolos en sustancias biológicamente activas. El tomógrafo registra estas señales y produce imágenes que representan la distribución de los compuestos radiomarcados. Permite medir el FSC, consumo cerebral de oxígeno y glucosa. A pesar que se han desarrollado más de 500 compuestos marcados con estos isótopos, los más utilizados para el estudio del sistema nervioso son fluorine-18 unida a fluoro-2-deoxi-D-glucosa (18 FDG) para la medida del consumo de glucosa cerebral y el agua marcada con oxígeno-15 (O15). Las principales desventajas son su elevado coste y su complejidad técnica (Pérez-Tur, 2000).

Los primeros estudios donde se aplicó el PET en 22 pacientes con demencia utilizando como isótopo O, mostraron que en la EA existía una disminución del consumo de oxígeno en las regiones temporoparietales, afectándose los lóbulos frontales en casos avanzados (Ibanez y cols., 1998; Lleó y

cols., 1996). Desde entonces varios estudios han mostrado una reducción del consumo de glucosa y oxígeno en el córtex temporal, parietal y frontal lateral (Chase y cols., 1984; Duara y cols., 1986; Koss y cols., 1985) en pacientes con EA. El hipometabolismo suele ser asimétrico (Koss y cols., 1985; Haxby y cols., 1986; Salmon y cols., 1994), se correlaciona con la gravedad del déficit cognitivo (Chase y cols., 1984; Duara y cols., 1986; Koss y cols., 1985), y con la duración de la enfermedad (Duara y cols., 1986), y puede detectarse en fases precoces (Salmon y cols., 1994). En un estudio se ha observado que la asimetría del defecto metabólico es mayor en pacientes con EA menores de 65 años (Haxby y cols., 1986). Existe también una correlación entre el cuadro clínico predominante y la región más afectada, como, por ejemplo, el trastorno del lenguaje y área perisilviana, trastornos visuoespaciales y área parietal posterior, y trastornos conductuales y lóbulo frontal (Duara y cols., 1986). La sensibilidad del PET para detectar la EA es del 94% si se utilizan criterios amplios (defecto temporoparietal uni o bilateral con o sin defecto frontal). Si el criterio se reduce a un hipometabolismo temporoparietal bilateral, la sensibilidad entonces se reduce a 66%, la especificidad es del 68% y el valor predictivo positivo es del 65% (Yamaguchi y cols., 1997).

En estudios realizados por Small, y cols., (2001) que comparan la atrofia del hipocampo por RM y el consumo de glucosa mediante PET se observa que el área del hipocampo se correlaciona significativamente con el consumo de glucosa cortical de la región temporal, frontal y temporoparietal, que sugiere una asociación funcional. Sin embargo, esta reducción metabólica se mantiene tras corregir los valores en función de la atrofia cerebral, reflejando una disfunción sináptica.

Recientes publicaciones han presentado novedosos métodos para visualizar in vivo placas seniles y ovillos neurofibrilares (Anguiano y cols., 2001), compuestos para cuantificar los depósitos de amiloide beta (Kung y cols., 2001) y nuevos ligandos como marcadores de la EA. Small y cols., (2001) empleando una combinación de derivado hidrofóbico radiofluorinado de 1,1-diciano-2- (6-(dimethylamino) naftaleno-2-y1) propano (FDDNP) y PET visualizaron in vivo placas seniles y ovillos neurofibrilares en siete pacientes con EA. Estos autores observaron mayor acumulación y menor aclaramiento en aquellas áreas ricas en

placas seniles y ovillos neurofibrilares que se correlacionaban con peor rendimiento en los test de memoria. Estos hallazgos iniciales apoyan la utilización de esta técnica de imagen para la valoración longitudinal no invasiva de los efectos terapéuticos de futuros tratamientos. Por último, señalar la utilidad de la PET en la evaluación de los ensayos terapéuticos farmacológicos.

El SPECT utiliza isótopos radiactivos que se distribuyen en el cerebro de acuerdo con el flujo sanguíneo cerebral (FSC). La reconstrucción de la imagen se realiza a partir de los fotones emitidos por el radio isótopo, introducido mediante un trazador en el organismo por inyección o por inhalación. Los más utilizados en el estudio de la demencia son la ^{123}I -isopropil-p-yodo-anfetamina (^{123}I IMP), el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexametilpropileneamina-oxina ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO) y xenón ^{133}Xe . La distribución del trazador es un fiel reflejo del estado del FSC en el momento de la inyección, obteniéndose una imagen “congelada” del FSC en ese momento, aunque la imagen se obtenga minutos u horas después (Masur y cols., 1994). El SPECT se ha utilizado para el estudio de la perfusión cerebral, el volumen sanguíneo y la distribución de receptores cerebrales.

Los estudios mediante SPECT en la EA han mostrado una reducción del FSC, predominantemente en las regiones temporales y parietales, las zonas más afectadas a nivel histopatológico (Imran y cols., 1999; O'Brien y cols., 1992). Sin embargo, un 15-20% de los pacientes también muestran hipoperfusión frontal (Pérez-Tur, 2000). La reducción de FSC se observó en el 97% de casos de EA y el 11% de controles, siendo más marcada en el grupo con EA más grave (MMSE < 20). La reducción de FSC se correlaciona con los déficit neuropsicológicos y con la gravedad de la demencia (O'Brien y cols., 1992). Por ejemplo, el déficit de memoria con reducción del flujo a nivel temporal izquierdo y las praxis y subescalas perceptivas con la región parietal derecha (Imran y cols., 1999; Claus y cols., 1999). En un estudio llevado a cabo por Bonte y cols., (1997) el FSC en la región temporal izquierda predecía el deterioro en el lenguaje y la supervivencia en pacientes con EA inicial. Las regiones occipitales, que han sido utilizadas en muchos casos como referencia de normalidad, pueden mostrar una reducción del FSC, como han mostrado algunos estudios de Shonk y cols., (1995); Claus y cols., (1999), por lo que muchos autores desaconsejan tomarlas como referencia. En estudios con confirmación histopatológica se ha observado que la sensibilidad y

especificidad del SPECT en el diagnóstico de la EA es de 86% y 73%, respectivamente (Jobst y cols., 1992) en este estudio los casos falsos positivos correspondieron a atrofia multisistémica y demencia frontotemporal (DFT). Los estudios que analizan conjuntamente la presencia de reducción de FSC en la región temporoparietal mediante SPECT y atrofia del hipocampo mediante TC muestran que ocurre en el 86% de casos de EA (Talbot y cols., 1998). Este estudio muestra que la atrofia hipocampal en la mayoría de casos es asimétrica, y se acompaña de una mayor reducción del FSC en la región temporoparietal ipsilateral. Los falsos positivos resultan de enfermedades que producen una disminución del FSC en la región temporoparietal, como depresión, hidrocefalia normotensiva, encefalopatía hepática, SIDA, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, anoxia cerebral, hipoglicemia y encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios stroke-like (MELAS) (Jobst y cols., 1992). El SPECT ha mostrado su utilidad para diferenciar la EA de la demencia vascular y de la DFT, mientras que es menos útil para diferenciar EA y DCL o entre demencia vascular y DFT (Stern y cols., 1995). El SPECT también se ha utilizado para el estudio de la reserva cognitiva en la EA por Johnson y cols., (1998) y para el estudio de pacientes con deterioro cognitivo leve por Frackowiak y cols., (1981). En este último grupo de pacientes los datos de SPECT podían predecir en más del 80% aquellos pacientes con EA (conversores). Las zonas más útiles para diferenciar a estos pacientes de controles sanos eran el hipocampo, cíngulo posterior, tálamo anterior y cíngulo anterior. Sin embargo, las diferencias en perfusión temporoparietal eran más útiles para diferenciar los pacientes con EA moderada y los conversores. Este hecho refleja probablemente que la hipoperfusión temporoparietal se presenta en la EA en estadios medios o moderados.

Otra técnica que facilita la detección de la EA es la magnetoencefalografía (MEG), queremos destacar que la MEG mediante su fusión con las imágenes de RM nos informa sobre los puntos exactos de origen de la actividad neural funcional en tiempo real, esto permitirá acercarnos tanto en los procesos funcionales como en la organización cerebral de los mismos.

Pekkonen y cols. (1995, 1996) registraron campos magnéticos evocados mediante estimulación auditiva y encontraron una alteración en el procesamiento paralelo de las cortezas auditiva en sujetos con EA originado por un retraso en el

procesamiento cortical en el hemisferio ipsilateral al oído estimulado. Estos autores sugieren que el estudio del sistema auditivo mediante MEG será un campo de gran utilidad para la identificación de sujetos con EA. Dierks y cols. (1997) demuestran también mediante un análisis espacial la utilidad de los registros MEG para la identificación de sujetos con EA. Recientemente Pekkonen y cols. (1999) encuentran un retraso en la M100 en el hemisferio izquierdo en pacientes con EA, lo que parece ser, según estos autores, una medida de evaluación de la severidad y progresión de la alteración cortical en la demencia.

No obstante, los estudios que han obtenido datos más concluyentes y prometedores son los realizados para analizar la actividad ALFMA en estos pacientes. La actividad ALFMA es la contrapartida magnetoencefalográfica de los ritmos lentos que aparecen en el EEG, en particular de las frecuencias de 1-4 Hz y 4-6 Hz (correspondientes a los ritmos delta y theta respectivamente). Estos ritmos aparecen generalmente de forma difusa sobre el registro electroencefalográfico, mientras que la MEG localiza esta actividad de forma muy precisa, ofreciendo una clara localización neuroanatómica de la disfunción neuronal mediante un registro de actividad puramente espontánea. Los datos ALFMA en la demencia son tremendamente prometedores ya que han demostrado disfunciones focales precisamente en aquellas estructuras que se ven alteradas en los estadios más tempranos de la enfermedad. Por ejemplo la mayoría de los estudios han demostrado actividades ALFMA muy claramente focalizadas en los lóbulos temporales. Además es muy importante apreciar que el avance de la enfermedad implica una distribución más difusa de esta actividad, lo que haría más difícil su localización, pero en los estadios iniciales es perfectamente posible localizar el ALFMA en estructuras tan críticas para la EA como las regiones hipocámpicas y parahipocámpicas (Ribary y cols., 1989; Reite y cols., 1996; Baumann y cols., 1992).

Fernández y cols. (2002), analizaron la presencia de actividad magnética de baja frecuencia (bandas Delta y Theta) asociada con el proceso degenerativo de la enfermedad. Esta presencia se asocia con procesos patológicos cerebrales tanto neurodegenerativos como vasculares o tumorales. Los resultados demuestran que el grupo de enfermos de Alzheimer mostraba un incremento significativo de estas frecuencias en la corteza temporo-parietal, con una mayor preponderancia en el

hemisferio izquierdo que permitía discriminar ambos grupos. Además estos valores de actividad de baja frecuencia se encuentran asociados con el estado cognitivo y funcional de los pacientes. La actividad delta temporo-parietal permite predecir las puntuaciones en escalas como el MMSE o el CAMCOG, y por tanto el status mental de los pacientes. Más aún, la actividad delta en la corteza parietal derecha permite predecir el status funcional, debido a su estrecha relación con el estadio del FAST. Por otro lado Maestú y cols. (2001), demostraron que los sujetos controles presentaban un aumento del número de dipolos sobre regiones parieto-temporales del hemisferio izquierdo frente a los pacientes con EA probable, en los que además de la disminución de dipolos existe una localización errónea puesto que estos se sitúan principalmente en las áreas frontales. Este perfil de activación predice la ejecución en pruebas cognitivas como el Mini-Mental, CAMCOG y pruebas funcionales de la vida diaria. De esta forma a menor número de dipolos está asociado a menor puntuación en las pruebas cognitivas, demostrando el valor diagnóstico de esta prueba de neuroimagen funcional.

Estos avances abren nuevas vías para el diagnóstico y monitorización de la evolución de la EA, permitiendo la observación in vivo de cambios que se producen en el ámbito molecular. No debemos, por tanto, tener ninguna duda de que el futuro del manejo de la EA se materializa a través de estos avances en presente.

2. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Los indicadores demográficos demuestran el progresivo envejecimiento de la población mundial, tanto en los países industrializados como en aquellos en vías de desarrollo. Esta tendencia y el hecho del sobreenvjecimiento y la gran ancianidad en la población española conllevan un aumento espectacular en las enfermedades llamadas “edad dependiente”, destacando las enfermedades neurodegenerativas, especialmente la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, todavía hoy traspasado el umbral del siglo XXI y desde que se describió por primera vez esta enfermedad en 1907 por Alois Alzheimer, el tratamiento de la demencia continua siendo una asignatura pendiente pues aún hoy se desconoce el remedio eficaz para curar y ni siquiera detener el deterioro cognitivo producido por las enfermedades demenciantes. (Boada y col., 2000).

En la actualidad los tratamientos farmacológicos siguen siendo sintomáticos y no sindrómicos aunque van apareciendo fármacos específicos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y posiblemente surgirán sin duda otros mejores. Como consecuencia de las limitaciones e insuficiencia que presentan los tratamientos farmacológicos para el trastorno de las demencias y asociado al interés de los profesionales de la salud en la búsqueda de mejoras asistenciales se ha conducido a un diseño y puesta en práctica de estrategias terapéuticas de intervención en el campo no farmacológico dirigido a personas con demencia.

Paralelamente la sociedad ha experimentado una mayor humanización y sensibilización ante el concepto de enfermedad, ya la Organización Mundial de la Salud en 1978 proclama el derecho a la salud como un estado de bienestar completo, no sólo físico sino también psíquico y social incluyendo el equilibrio psicológico y la inserción social.

Esta forma de entender la enfermedad y concretamente la enfermedad de Alzheimer va mucho más en sintonía con la frase de Luria: “en medio de la

devastación neuronal aún hay mucho que hacer”. Esta afirmación va en consonancia con lo que el mismo autor contestó al neurólogo Oliver Sacks (1985), autor del libro “El hombre que confundió a la mujer con un sombrero”, cuando éste le pedía consejo sobre un enfermo con síndrome de Korsakov: “el hombre no es sólo memoria” tiene también sentimientos, voluntad, sensibilidad y/o moral, etc. es poco lo que se podrá hacer posiblemente neuropsicológicamente nada quizás, pero en el campo del individuo aún hay mucho por hacer.

2.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Hemos dividido el plan de tratamiento en tres apartados: uno dedicado a la descripción de los tratamientos farmacológicos; otro centrado en una propuesta de recomendaciones en forma de abordaje global en función de la gravedad de la enfermedad; y un último apartado en la descripción de los tratamientos cognitivos y conductuales con base no farmacológica.

En la actualidad aún no se puede hablar de tratamiento etiopatogénico de la enfermedad de Alzheimer, pues si bien se conocen varios de sus determinantes, en su etiología intervienen múltiples factores genéticos y ambientales –disfunción colinérgica y de otros neurotransmisores, trastornos neuroinmunes y tróficos, etc.-, desconociéndose a ciencia cierta la causa o causas primarias de su origen. En este punto de la cuestión tampoco podemos hablar de tratamientos preventivos primarios por dos razones: una, de estado (no conocemos su etiología, por lo que no podemos cercionarla); otra, ética (no debemos ni podemos hacer un cribaje poblacional, ya que hoy no disponemos de un tratamiento eficaz). Por todo ello hablaremos de perspectivas terapéuticas, que variarán en el tiempo y a gran velocidad, como ha ocurrido en los últimos cinco años, agrupándolas para su fácil comprensión bajo el epígrafe “sintomático” o según su “sintomatología”. Se obvia el utilizar el término “tratamiento paliativo” simplemente por su asociación a la fase terminal de la enfermedad, no obstante se dispone de fármacos de utilidad y eficacia comprobada que mejoran los síntomas pero de forma limitada.

2.1.1. Tratamiento sintomático

Son aquellos que están dirigidos a mejorar el deterioro cognitivo y la funcionalidad global del paciente, compensando o sustituyendo situaciones deficitarias, así como los trastornos de tipo psiquiátrico que aparecen de forma gradual. Si bien en la fase inicial los trastornos psicoafectivos son de carácter depresivo, en el curso evolutivo tienden a desaparecer, dando lugar a trastornos psicóticos con una amplia gama de matices psicopatológicos que van desde la agitación, inversión del ritmo vigilia-sueño, la agresividad, ideación paranoide, cuadros alucinatorios y trastornos de la conducta alimentaria.

Ya que no abordaremos las posibilidades de tratamiento preventivo, es decir, en la fase preclínica de la enfermedad, englobaremos bajo el epígrafe de “tratamiento sintomático farmacológico” tanto los fármacos con actividad conocida en la posible causalidad de las alteraciones implicadas en la enfermedad de Alzheimer como aquellos dirigidos al control de cualquier síntoma que descompense el curso clínico de la enfermedad.

La presentación de la hipótesis de disfunción colinérgica asociada al envejecimiento cerebral por Bartus y cols., (1982) se reforzó en los años siguientes con la propuesta de que los déficits de memoria de los enfermos de Alzheimer deben asociarse también con una degeneración de estas mismas vías colinérgicas, por lo que rápidamente se elaboraron estrategias de terapias de compensación, de forma similar al tratamiento con L-Dopa en la enfermedad de Parkinson. Los primeros intentos realizados con la administración de colina o lecitina fueron decepcionantes, al no asegurar un aumento significativo y prolongado de los niveles de acetilcolina. Disponemos de suficiente y bien documentada información en la literatura médica sobre la función que ejerce la acetilcolina (AC) como neurotransmisor implicado en los procesos de la memoria, vinculándose su disfunción a la EA. Concentraciones notablemente disminuidas de AC en las áreas del hipocampo, córtex cerebral y en otras áreas del SNC, así como a la reducción de receptores colinérgicos, están relacionados con el aumento de placas seniles en las áreas corticales y con la gravedad de la demencia. Estos hallazgos sustentan la hipótesis terapéutica de que el aumento y la restauración de dicha actividad podría mejorar significativamente el déficit de memoria y de otras

funciones cognitivas moduladas por el proceso mnésico (Rosenberg y col., 1982; Coyle y cols., 1983).

Las estrategias para mejorar el déficit colinérgico se basan en la interacción directa con la vía colinérgica, mediante inhibidores de la AC y con agonistas muscarínicos o nicotínicos, en estimular la función colinérgica con precursores y moduladores de la liberación y almacenamiento de AC y en proteger la neurona colinérgica con neuropéptidos y factores tróficos. Cabe considerar el empleo de compuestos que solos o en combinación con inhibidores de la ACE o fármacos agonistas selectivos sean capaces de aumentar la neurotransmisión colinérgica.

Una de las alternativas que más se ha investigado es la utilización de inhibidores de las enzimas acetilcolinesterasa (ACE) y butirilcolinesterasa (BuCE), capaces de aumentar la concentración de AC. No obstante, las futuras propuestas farmacológicas en la EA no se focalizan en la acción sobre un solo neurotransmisor, sino en la modificación de varios neurotransmisores y otros agentes implicados en su etiopatogenia, ampliando y abriendo nuevas posibilidades terapéuticas dirigidas a la estabilización del flujo sanguíneo cerebral y del consumo energético neuronal, así como a frenar, reducir o revertir el acúmulo de betaamiloide y las alteraciones estructurales. El primer estudio clínico publicado sobre los beneficios de un fármaco anticolinesterásico, la tetrahidroaminoacridina, vio la luz en 1986 a partir de la tacrina, el primer fármaco aprobado por la Food and Drugs Administration (FDA), en 1993, como tratamiento específico de la EA en las formas leve y moderada, y posteriormente el donepezilo en 1996. Varios componentes de acción colinérgica han aparecido en el escenario terapéutico de la EA (Bowler y cols., 1998a; Bowler y cols., 1998b; Hachinski y col., 1997). Esta segunda generación de anticolinesterásicos, de la que el donepezilo marcará el perfil terapéutico con la rivastigmina (SDZ-ENA 713) y el metrifonato. En España ya están autorizados y comercializados.

Tacrina

Referente histórico en el tratamiento de la EA. Esta sustancia (Parke-Davis, Cognex R) es una acridina, inhibidor reversible de la ACE y BuCE, de rápida absorción y eliminación, y que se metaboliza a nivel hepático. Una de sus mayores limitaciones es su régimen de administración, a razón de cuatro tomas diarias, vía oral y en una dosis clínicamente eficaz de entre 120-160 mg/día.

Presenta baja tolerancia, comparada con placebo, y está contraindicada ante enfermedad hepática activa o secuelas y úlcera gastroduodenal activa, no tratada; se produce una elevación persistente de transaminasas > 3 valor medio normal, tras la reducción de dosis, la interrupción o un intento de reintroducción del tratamiento; se ha descrito hipersensibilidad conocida a colinomiméticos o sustancias similares a la acridina y en mujeres en período fértil, de lactancia y no gestantes.

Sus efectos sobre la función cognitiva y los trastornos de la conducta se estudiaron con la Alzheimer' s Disease Assessment Scale (ADAS), una escala cognitiva y no cognitiva diseñada a propósito para el estudio de la eficacia de los tratamientos farmacológicos en la EA. La evaluación de la respuesta terapéutica de tacrina mostró beneficios significativos, dependientes de la dosis y limitados en el tiempo, en cuatro áreas de estudio que se correlacionaron entre sí: 1. Función cognitiva, valorada mediante el ADAS-Cog y el MMSE; 2. Valoración del estado global determinado por la CIBIC y la Global Deterioration Scale (GDS); 3. Conducta, valorada mediante la Neuropsychiatric Inventori (NPI) (Cummings y cols., 1994), y 4. Actividades de la vida diaria, mediante la Physical Self-Maintenance Scale (PSMS) (Lawton y col., 1969). Cerca de 80 pacientes, que han tolerado dosis terapéuticas elevadas de tacrina durante unos dos años, han presentado un beneficio sustancial en dos variables muy significativas en términos de salud pública y coste de enfermedad: la disminución de la mortalidad y el riesgo de internamiento, entendido este último como una mayor permanencia en el domicilio (Knopman y cols., 1996).

Los inconvenientes del tratamiento con tacrina son sus importantes reacciones adversas y su dosificación cada seis horas. Las causas de abandono o supresión del tratamiento más frecuentes referidas en los estudios clínicos se

relacionan, en primer lugar, con su efecto hepatotóxico, con elevación de las transaminasas hepáticas, seguido por trastornos colinérgicos periféricos dependientes de la dosis, del tracto gastrointestinal (náusea y/o vómito, diarrea, dispepsia, anorexia, pérdida de peso, flatulencia), mialgia, prurito o urticaria, ataxia, temblor y bradicardia. La tacrina también puede incrementar los efectos colinérgicos de otros agentes como los miorrelajantes utilizados durante la anestesia. (Knapp y cols., 1994).

Se dispone de una amplia revisión, realizada por el grupo Cochrane Dementia & Cognitive Impairment Group Register of Clinical Trials, sobre la eficacia de la tacrina en la EA. En ella se evalúan conjuntamente todos los ensayos clínicos doblemente ciego, aleatorizados y comparados con placebo, con resultados no demasiado satisfactorios por la dificultad comparativa entre ellos, tanto en el ámbito metodológico como del análisis de los resultados; asimismo, si bien se concluye que no existe una clara y convincente evidencia de los beneficios de la tacrina en la EA, se comenta que su uso supone una mejoría nada desestimable clínica y socialmente, y bajo este concepto es recomendable como tratamiento específico en las fases leve y moderada de esta enfermedad.

Donepezilo

Los inhibidores colinérgicos de segunda generación aportan un beneficio notable, pues ofrecen mejor tolerancia y mayor seguridad, fácil administración y menor complejidad en la administración.

El donepezilo (Pzifer/Eisai, Aricept R) es una piperidina, inhibidor reversible y selectivo de la ACE, sin hepatotoxicidad por carecer del grupo acridina, con un perfil de seguridad superior a la tacrina. Al igual que la tacrina se indica para las formas leve y moderada de la EA. Se absorbe bien y se metaboliza tanto por transformación hepática como por excreción renal.

Presenta una larga vida media plasmática (aproximadamente 70 horas), hecho que, unido a una muy pequeña variación diurna de los niveles plasmáticos, permite la administración de una única dosis diaria, preferiblemente por la noche e

independiente de la toma de alimentos, los cuales no modifican la velocidad ni el grado de absorción.

Es 10 veces más potente que la tacrina y 1.000 veces más selectivo para la ACE, por lo que debe administrarse con mucha precaución en pacientes asmáticos o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y que utilicen fármacos colinérgicos. Una sobredosis puede provocar una crisis colinérgica con depresión respiratoria y paro cardíaco.

La dosis clínicamente efectiva se sitúa entre 5 y 10 mg. Presenta muy buena tolerancia frente al placebo y menor incidencia de efectos adversos periféricos que la tacrina. Los efectos contrarios son más frecuentes con dosis de 10 mg y generalmente de intensidad leve y transitorios; entre los más frecuentes se citan las náuseas, diarrea, insomnio, fatiga, vómitos, calambres musculares, pérdida de peso, anorexia y vértigo. También se ha descrito la presencia de cefaleas, sueños anormales, agitación, angina de pecho y síncope. Estas reacciones adversas disminuyen si se introduce el fármaco titulándolo en un período de seis semanas.

En los ensayos clínicos realizados a las 15 y 24 semanas frente al placebo, el donepezilo ha demostrado ser efectivo y mejorar moderadamente, con significación estadística, las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas del ADAS-Cog y del MMSE, las valoraciones conductuales y las actividades de la vida diaria, así como una mejoría valorada por la impresión clínico-global de los médicos, familiares y pacientes, referenciadas en la CIBIC-plus y CDR-SB (Clinical Dementia Rating Scale-SB) (Evans y cols., 2000).

Estudios de seguimiento a largo plazo, comunicados y aún no publicados, han observado una mejoría significativa de la memoria, razonamiento, orientación, lenguaje y praxis durante al menos dos años, así como que la pérdida de las actividades de la vida diaria se retrasa en un año aproximadamente con la dosis de 10 mg/día (Rogers y cols., 1998).

Rivastigmina

La rivastigmina (ENA-713; Novartis Exelon R), fármaco comercializado en varios países europeos, es un inhibidor pseudoirreversible de la ACE de tipo carbamato. La inhibición es de duración intermedia. La rivastigmina actúa selectivamente sobre el hipocampo y en el córtex cerebral. Es de rápida eliminación y presenta mínimas interacciones farmacológicas. La tolerancia y la seguridad observadas en dosis que varían entre 4-6 mg/día y entre 6-12 mg/día han sido buenas. Los efectos adversos son generalmente leves y reversibles, y afectan al tracto gastrointestinal; son el resultado de una excesiva estimulación colinérgica a nivel periférico, y entre ellos destacan las náuseas, vómitos, dolor abdominal o pérdida de apetito de intensidad moderada y de corta duración. También se han descrito dolores de cabeza, mareos, insomnio, sudación y temblor. Raramente se han observado casos de angina de pecho y síncope.

La dosis terapéutica varía entre 1-12 mg/día, repartidos en dos tomas diarias con el desayuno y la cena; se recomienda iniciar el tratamiento con 3 mg/día e incrementar en función de la tolerancia y respuesta, ya que en la fase de titulación es donde aparecen más efectos indeseados. Las reacciones adversas se reducen al introducir lentamente el fármaco.

Los estudios del programa ADENA realizados por Anand y col., (1996) a las 18 y 26 semanas, en pacientes con demencia leve y moderada valoraron la eficacia del fármaco y detectaron una mejoría significativa frente a placebo en el ADAS-Cog, MMSE, CIBIC-plus y en la Progressive Deterioration Scale (PDS) para las actividades de la vida diaria, persistiendo en estudios de seguimiento a las 52 semanas. (Anand y cols., 1996).

Actualmente están en estudio diferentes ensayos clínicos en pacientes con demencia vascular y EA avanzada, cuyos resultados, al igual que con donepezilo, abrirán nuevas indicaciones terapéuticas. El estudio con rivastigmina en el tratamiento de la demencia con cuerpos de Lewy demostró la eficacia del fármaco en el control de los síntomas neuropsiquiátricos y parkinsonianos, abriendo la posibilidad de aplicarse a las alteraciones conductuales de la Enfermedad de Parkinson.

Metrifonato

Es un compuesto organofosforado, utilizado desde 1952 como producto agroquímico e insecticida por su acción anticolinesterásica.

El metrifonato (Bayer, BAY alfa-9826) se introdujo en el ámbito de la medicina en el tratamiento de la esquistosomiasis a principios de los años 60; se administra semanalmente en intervalos de 2-4 semanas, por períodos prolongados, y muestra un excelente perfil de seguridad y tolerancia, ya que ha sido probado en millones de personas, con una frecuencia de reacciones adversas por debajo del 1%, entre las cuales son más frecuentes las derivadas de la actividad periférica.

Por sí mismo el metrifonato no es un inhibidor de la ACE. Su metabolito activo, el DDVP (Diclorvos; 2,2 diclorvinil dimetil fosfato) es un potente inhibidor no selectivo de la acetilcolinesterasa, a la cual inhibe durante aproximadamente 52 días. El DDVP permanece ligado a la acetilcolina y ofrece amplios beneficios clínicos.

El metrifonato fue propuesto en el año 1987 como tratamiento para la EA dada sus peculiares características: inhibir de forma prolongada la ACE en el SNC, mantener los niveles de acetilcolina en el córtex cerebral, no interferir en la liberación y síntesis de acetilcolina, presentar un buen perfil de tolerancia con mínimas reacciones adversas y su escaso riesgo de interacción con otros fármacos.

Administrado por vía oral, es absorbido rápidamente y eliminado por la orina. No se ha descrito alteración de la función hepática y las reacciones adversas más frecuentes son el dolor abdominal, diarrea, calambres musculares y síncope. La incidencia de efectos contrarios tiende a disminuir en los pacientes de 75 años (o edades superiores), los cuales muestran mejor tolerancia al fármaco. Al igual que los otros fármacos descritos, deben tomarse precauciones al anestesiarse a los pacientes en tratamiento con metrifonato. El cuadro tóxico por sobredosis dará signos y síntomas muscarínicos, nicotínicos y otros efectos sobre el SNC como ansiedad, ataxia, convulsiones y depresión cardiorrespiratoria.

Las dosis que confirman la eficacia del fármaco varían entre 40-50 mg/día y los mejores resultados obtenidos en el ADAS-Cog, MMSE, CIBIC-plus y GDS se lograron con dosis de entre 60-80 mg/día administrados en una única toma. Este fármaco mejora significativamente los tres aspectos dominantes de la EA: función cognitiva, estado de ánimo y de la conducta y pérdida de las actividades diarias, reduciendo la carga asistencial de los cuidadores. Con dosis de 60 y 80 mg/día, los estudios publicados muestran una disminución del estrés en el cuidador, lo que significa una mejoría de la calidad de vida en el binomio enfermo-cuidador.

Galantamina

La galantamina es un inhibidor reversible de la colinesterasa que ha sido aislada originariamente de diferentes plantas, incluyendo los bulbos “daffodil”. Galantamina interacciona competitivamente con la enzima de la acetilcolinesterasa, y muestra una selectividad de 10 a 50 veces superiores para su unión a la acetil –frente a la butiril- colinesterasa. Además, estudios recientes indican que la galantamina es un modulador alostérico de los receptores nicotínicos colinérgicos. Los estudios en animales muestran que la galantamina puede mejorar el aprendizaje y la memoria en ratones. Hasta la fecha y durante tres años se han estudiado un máximo de 3.000 sujetos, con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada, durante períodos hasta de un año. En la actualidad galantamina se ha aprobado en Europa para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de leve a moderadamente grave.

- Algunos comentarios de interés en el uso de anticolinérgicos
 - La EA clínicamente evidente y visible, incluso en el estado muy leve y leve, representa un punto sin retorno.
 - La detección precoz en el estado preclínico y su tratamiento en esta fase podrían obtener mejores resultados que tratar exclusivamente la sintomatología de la fase clínica.

-
- Los efectos de los inhibidores de la ACE son indudablemente limitados y modestos, incluso en pacientes con EA muy incipiente pero sintomática.
 - En este contexto e incluso en el caso de que no exista mejoría cognitiva notable, sus efectos en los ensayos clínicos realizados y en otros conceptos parecen detener la progresión de la sintomatología de la EA entre 6 y 12 meses; pero, incluso asumiendo que son fármacos estrictamente paliativos y que carecen de efectos sobre la progresión biológica de la enfermedad, podemos considerarlos válidos por el solo hecho de retardar el declinar cognitivo.
 - Una cuestión importante que debemos considerar en la práctica clínica es si el efecto beneficioso de estos cuatro fármacos es lo suficientemente importante como para justificar su uso de forma amplia en pacientes con EA leve y moderada y cuál será su beneficio, si lo hubiere, en las fases más avanzadas de la enfermedad.
 - De los datos clínicos disponibles, y dado el perfil de seguridad de los ACE de segunda generación, ello nos lleva a recomendar el uso de “uno” de estos fármacos de forma habitual en los pacientes en fase leve y moderada.
 - Este tipo de tratamiento presumiblemente habrá de prolongarse hasta que el enfermo entre en la fase de mayor dependencia.

2.1.2. Otros grupos farmacológicos implicados en el tratamiento

Otros agentes, agonistas muscarínicos y nicotínicos, como la xamomelina, galantamina, eptatstigmina, milamelina (CI-979), tiopilocarpina (SDZ-ENA-163), nicotina y besipiridina se encuentran actualmente en fase de ensayo clínico.

El SB202026, agonista parcial de los receptores muscarínicos M1, no ha demostrado una eficacia significativa en las dosis estudiadas de 5 ug, 12,5 ug y 25 ug frente a placebo, aunque ha sido muy bien tolerado y presentado muy pocas reacciones adversas.

Los estudios realizados con inhibidores de la monoaminoxidasa-B (MAO-B), como la selegilina, mostraron mejoría en las variables cognitivas en dosis elevadas, aunque provocaron temblor, agitación o alteración del nivel de conciencia.

Existen ensayos clínicos en curso y experiencias clínicas con fármacos con otros mecanismos de acción como la propentofilina, inhibidores del estrés oxidativo, antagonistas de los canales del calcio, antiinflamatorios no esteroideos, agentes nootrópicos, estrógenos y factores neurotróficos, con resultados dispares.

Una nueva línea de investigación queda abierta sobre los efectos beneficiosos de la S-adenosilmetionina (SAME), dada su capacidad para incrementar el número de receptores muscarínicos M1 en los estudios de laboratorio animal.

Propentofilina

La propentofilina (Hoechst Marion Roussel) ha mostrado en ensayos de fase III beneficios en el tratamiento de la demencia vascular y EA en sus formas leve y moderada. Se trata de un derivado xántico con propiedades neuroprotectoras, capaz de neutralizar los radicales libres. La propentofilina se administra en dosis de 300 mg tres veces al día (900 mg totales/día).

Beneficios de la terapia hormonal estrogénica sustitutoria (THS)

Los efectos de los estrógenos sobre el cerebro y función cognitiva vienen determinados por diferentes estudios, en los que se ha determinado la presencia de receptores estrogénicos con actividad acetiltransferasa en la región entorrinal y amígdala del sistema límbico.

También es conocido que los estrógenos incrementan la síntesis de receptores nicotínicos aumentando la síntesis AC en dicho sistema, que potencian el efecto regenerador de los factores de crecimiento neuronal (NGF), que regulan

la función serotoninérgica y que aumentan el flujo sanguíneo cerebral y revierten el daño cerebral de los glucocorticoides (Tang y cols., 1996).

Diferentes estudios proponen el THS como alternativa única y/o complementaria en el tratamiento de la EA. No se dispone en la actualidad de estudios comparativos con otros fármacos de actividad colinérgica o en combinación, y sus resultados en series de sujetos amplias y a largo plazo aún no son conocidos para confirmar o no sus beneficios (Henderson y cols., 1994; Paganini-Hill y col., 1994).

Calcio-antagonistas

La homeostasis del Ca^{2+} celular es un proceso muy complejo que afecta a zonas, compartimentos y mecanismos múltiples. Boada-Rovira (2001) propuso que los déficits neuronales y cerebrales asociados a la edad pueden originarse por un pequeño trastorno de la homeostasis del Ca^{2+} , siendo éste esencial en el sobrecrecimiento, degeneración y reparación neuronal, interviniendo y regulando la plasticidad neuronal.

Con la edad, los niveles de Ca^{2+} en el interior de la célula pueden alcanzar niveles críticos capaces de activar los genes suicidas y favorecer la apoptosis al elaborar una proteína citotóxica que daría lugar a la muerte neuronal. Las alteraciones de la concentración intracelular de calcio pueden contribuir a la neurotoxicidad de la proteína B-amiloide. Un bloqueador de los canales de Ca^{2+} tipo L podrá paliar este proceso. Heiss y cols. (1994) encontraron que los antagonistas de calcio, como nimodipino, pueden atenuar la neurotoxicidad celular inducida por la B-amiloide.

Recientemente se han comunicado en Clinical Drugs Investigation los resultados de dos grandes ensayos multicéntricos con un total de 1.648 pacientes, controlados con placebo, a doble ciego y estratificados, que se diseñaron para evaluar la eficacia y tolerabilidad de nimodipino a dosis de 90 a 180 mg/día en pacientes con EA probable. El análisis de esta gran población no demostró un efecto significativo de que nimodipino frenara la progresión de la enfermedad. Sin embargo, sí se identificó que un subgrupo de enfermos con MMSE entre 12 y 18,

que correspondían al 20 por 100 de la población y que siguen en estudio, parecían beneficiarse del tratamiento (Grobe-Einsler y col., 1992).

Otros calcio-antagonistas, como la flunaricina y la cinarizina, han mostrado tanto en ancianos como en pacientes de Alzheimer efectos secundarios indeseables, por lo que su uso ha de ser restringido y precautorio (Branconnier y cols., 1992).

Nootrópicos y neuroprotectores

Un amplio espectro de agentes con mecanismo de acción inespecífica y con propiedades metabólicas sobre el SNC se encuadran dentro de este epígrafe, que por definición no tienen efecto sedativo, analgésico ni propiedades neurolépticas. De entre ellos cabe destacar piracetam, hydergina y CDP-colina. Los resultados de los ensayos clínicos con agentes nootrópicos han sido controvertidos, no existiendo una clara indicación para ser utilizados en la enfermedad de Alzheimer.

El piracetam ha demostrado que puede ofrecer beneficios a largo plazo al retardar el declinar cognitivo, como se ha objetivado en un estudio de un año de seguimiento (Growdon y cols., 1986). Actualmente está en curso un estudio longitudinal internacional en sujetos ancianos con deterioro cognitivo para valorar su eficacia a largo plazo.

La hydergina ha sido utilizada desde hace más de 40 años. En un reciente metaanálisis se sugiere que posiblemente existan mejorías valorables en algunas funciones cognitivas y de la conducta (Schneider y col., 1994)

La CDP-colina es un intermediario en la síntesis de fosfatidilcolina, fosfolípido que se encuentra en la membrana celular y mejora la neurotransmisión colinérgica. Recientes estudios demuestran una mejoría de la memoria y capacidad de aprendizaje en ancianos a dosis entre 500 y 1.000 mg/día (Schneider y col., 1994).

Antioxidantes y antiinflamatorios

Considerados como tratamientos de estabilización, los resultados de los estudios con las vitaminas antioxidantes, E, C y B-caroteno, y antiinflamatorios no han demostrado una evidente eficacia.

Las vitaminas con actividad antioxidante tienen una importante acción antirradicales libres, jugando un papel preventivo en la muerte neuronal al actuar sobre la agregación de la B-amiloide. Otra acción que justifica el papel de la vitamina E en esta patología es su capacidad de restaurar parcialmente la hipofunción colinérgica en ratas viejas (Subramaniam y cols., 1998).

La respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos está en relación a su intervención en la cascada de alteraciones que aparecen en la génesis de la enfermedad de Alzheimer y en su capacidad para modificar los niveles de citoquinas, especialmente la 1L1 y la 1L6, implicadas en la secreción de la APP (proteína precursora de la amiloide). Su utilidad se focalizaría en la fase preclínica y en las formas iniciales (Rossner y cols., 1998).

Son necesarios estudios prospectivos bien formulados que demuestren la potencial terapia de estabilización de estos fármacos.

2.1.3. Tratamiento por grupo de síntomas

La dificultad del manejo sintomático en la enfermedad de Alzheimer hace que planteemos desde otra visión su abordaje farmacológico, focalizando este abordaje respecto la expresión de los síntomas y su control, recomendando aquellos fármacos que han demostrado tener mejores resultados clínicos, como expresar el menor porcentaje de reacciones adversas e interacciones farmacológicas en este colectivo.

Trastornos psicoafectivos

Podemos considerar dentro de este grupo de trastornos la depresión, la ansiedad y más raramente la hipomanía. Predominan en las fases iniciales, junto con los síntomas cognitivos típicos de la demencia.

Los fármacos de elección para el tratamiento de la depresión son los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS): fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram, etc. Ninguno de los anteriores fármacos ha demostrado ser más eficaz que el resto de ISRS. Por otra parte, podemos destacar como ventajas de los ISRS frente a otros antidepresivos su sencilla pauta de administración (una única toma diaria, preferiblemente por la mañana) y sus escasos efectos adversos (náuseas, vómitos, agitación y acatisia, disfunción sexual y pérdida de peso).

Los antidepresivos tetracíclicos, mianserina y maprotilina, y otros como la trazodona, producen además sedación, por lo que son útiles en situaciones asociadas a ansiedad y trastornos del sueño. Suele administrarse una única toma, preferiblemente por la noche.

Los antidepresivos tricíclicos, la trazodona y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) están contraindicados en ancianos con demencia debido a sus efectos secundarios. Por ejemplo, la mayoría de los tricíclicos clásicos tienen una actividad anticolinérgica que hace que se desestimen como antidepresivos de primera elección en la enfermedad de Alzheimer. Por otro lado, la trazodona, un antidepresivo atípico con una gran actividad serotoninérgica y con pocos efectos anticolinérgicos, produce marcada hipotensión, sedación y sequedad de boca, siendo, por tanto, mayoritariamente de utilidad sólo en los casos de insomnio y depresión, administrándose justo al acostarse. Por último, también están contraindicados los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), mayoritariamente a causa de las restricciones alimenticias precisadas durante el tratamiento con estos fármacos.

La ansiedad suele presentarse asociada a la depresión y a cuadros de agitación, por lo que el tratamiento de elección lo constituyen los antidepresivos y los neurolépticos, respectivamente.

Cuando la ansiedad se presenta de una forma aislada, podrán utilizarse benzodiazepinas, preferentemente las de vida media-corta, como el lorazepam y el oxazepam, siempre durante un tiempo limitado, ya que puede instaurarse tolerancia a sus efectos y además estos fármacos poseen capacidad adictógena.

La doxepina, con actividad adrenérgica y cuyo mecanismo de acción no está definitivamente esclarecido, está indicada en trastornos de ansiedad o depresión. Los síntomas que responden al tratamiento son la ansiedad, agitación, insomnio, culpabilidad, hipocondría y desinterés. Su respuesta es eficaz a los pocos días de tratamiento y a dosis de 25-50 mg/día. Presenta efectos anticolinérgicos, sobre el SNC, y gastrointestinales, entre otros. Puede ser utilizado tanto en la fase inicial como avanzada de la enfermedad.

Aunque en la enfermedad de Alzheimer el beneficio final de los antidepresivos es muy cuestionable, su uso está indicado en las fases iniciales para el control sintomático, siempre que no existan contraindicaciones.

Trastornos psicóticos

Los síntomas conductuales y psíquicos determinan la calidad de vida del paciente y de su cuidador, siendo la primera causa de estrés en cuidadores formales e informales. Son el principal motivo de ingreso en hospitales y residencias y responsables de un gran incremento de los costes del tratamiento. Se presentan con una elevada frecuencia, y curiosamente, aunque estos síntomas son tratables, muchas veces permanecen sin tratar.

Este tipo de trastornos incluye trastornos del pensamiento y percepción en forma de ideas delirantes, falsos reconocimientos y alucinaciones y en cambios del comportamiento, agitación, deambulación, hostilidad y agresividad, tanto física como verbal. Generalmente, no son tratados excepto si representan una perturbación para el paciente o su entorno familiar.

En caso de ser necesario utilizar un tratamiento farmacológico, los fármacos de elección son los neurolepticos. Dentro de los neurolepticos convencionales destacan el haloperidol, tioridazina y levomepromazina, cuya

característica común es el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2, responsables de la aparición de signos extrapiramidales. Una nueva generación de neurolepticos, como la risperidona, olanzapina, entre otros fármacos, ha demostrado tanto en el anciano como en la enfermedad de Alzheimer un buen control de la sintomatología psicótica y del comportamiento con baja incidencia de signos extrapiramidales y de sedación.

En general, es aconsejable no mantener el tratamiento más de cuatro semanas. No obstante, cuando se presenta de forma periódica o frecuente conducta agresiva acompañada de ideas delirantes paranoides o del síndrome de Capgras, deberá considerarse su tratamiento a largo plazo, siendo útiles los agentes anticonvulsivantes, como la carbamazepina y el valproato sódico y la gabapentina, aunque el uso de estos fármacos en pacientes ancianos y dementes no está muy extendido, dada su especial vulnerabilidad a los efectos adversos, sobre todo en el SNC.

El carbonato de litio también puede utilizarse teniendo en cuenta el riesgo de delirio. Su uso está más extendido en los trastornos psicóticos de los deficientes mentales. También los betabloqueantes, como el propranolol, pueden ser útiles en los procesos de demencia, sobre todo en el control de la agitación, sin que nos pasen desapercibidos sus efectos hipotensores y bradicardizantes, inductores de delirio.

Trastornos del sueño

El tratamiento de los trastornos del sueño en la demencia tiene el propósito de disminuir la frecuencia y gravedad del insomnio, las interrupciones del sueño y la confusión nocturna, aunque el tratamiento hipnótico sólo estará indicado cuando tras aplicar las medidas básicas de higiene del sueño (ejercicio matutino o a primeras horas de la tarde, limitar las horas de sueño diurnas, etc.) los trastornos del sueño persisten, o bien existe una importante “sobrecarga” en la familia.

La elección del tipo de fármaco más apropiado se hará siempre en relación a la presencia de otros síntomas, como la ansiedad o síntomas psicóticos. Entre los fármacos más utilizados están el clometiazol, el zolpidem, los neurolepticos con

efecto sedante, como la trazodona, los antidepresivos y las benzodiazepinas de vida media-corta.

Síndrome confusional agudo

A pesar de que el síndrome confusional agudo suele presentarse con mayor frecuencia en pacientes hospitalizados, puede aparecer como una complicación en el curso de una demencia, ya que todas las demencias predisponen a padecer este trastorno. Generalmente, se presenta asociado a los procesos intercurrentes comentados o al síndrome de abstinencia debido a la privación de ciertos fármacos, especialmente benzodiazepinas, por los efectos anticolinérgicos de los antidepresivos tricíclicos, o con actividad histamínica, como la cimetidina y ranitidina, cuyo uso es muy difundido entre la población geriátrica.

El tratamiento de elección lo constituyen los neurolepticos, especialmente el haloperidol, administrado por vía oral o parenteral, pero debe limitarse su uso a pocos días. En los pacientes con mala tolerancia a los neurolepticos puede utilizarse el clometiazol y el triapide. Si el cuadro persiste, deberá derivarse a nivel especializado, dado que la sintomatología puede prolongarse días o semanas y debe diagnosticarse la causalidad del delirio.

Control de la comorbilidad

Destacaremos en este apartado las patologías más frecuentes que coexisten o aparecen en el curso de la enfermedad sin entrar en detalle en su descripción y tratamiento específico, así como a las condiciones de comorbilidad más comunes y su posible prevención.

Las enfermedades crónicas, como hipertensión, diabetes, EPOC, asma y patología osteoarticular, de franco predominio en las mujeres, son las más prevalentes.

También es frecuente la presencia de delirio por causas iatrogénicas farmacológicas o de hábitat, o bien por la concomitancia de un proceso agudo

infeccioso, metabólico, cardiovascular, hipóxico o traumático, que agravará el proceso.

La patología vascular cerebral puede aparecer en el curso de la enfermedad, agravándola y añadiendo a la sintomatología cognitiva la presencia de otras focalidades neurológicas. Los déficits motores y de coordinación tienen un mal pronóstico en cuanto al tratamiento rehabilitador, bien por la incompreensión de órdenes complejas, bien por la no cooperación del paciente. La relación entre enfermedad cerebrovascular y demencia tipo Alzheimer o demencia vascular propiamente dicha es una de las situaciones clínicas más complejas, tanto en su catalogación o manejo terapéutico como en su pronóstico.

Con frecuencia, la demencia coexiste con otras patologías neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson y parkinsonismos. Esta condición requiere un esmerado y atento abordaje atendiendo a tres cuestiones importantes en su manejo:

1. Es muy posible que en las fases iniciales de demencia leve el tratamiento dopaminérgico mejore síntomas cognitivos y motores.
2. Los agentes dopaminérgicos predisponen a alucinaciones visuales y síntomas psicóticos.
3. El tratamiento de la depresión en el paciente de Parkinson puede exacerbar el trastorno cognitivo y confundir la sintomatología.

Los problemas de movilidad y las caídas son la complicación más frecuente de ingreso. Muchas de las caídas accidentales de estos pacientes se deben a la interacción de la presencia de inestabilidad, enfermedades osteodegenerativas, déficits sensoriales y alteraciones de la deambulaci3n como el vagabundeo y la acatisia. Las caídas y sus potenciales complicaciones pueden ser a menudo prevenidas, valorando con exquisitez semiológica la existencia de sintomatología frontosubcortical con la presencia de apraxia de la marcha; la inestabilidad producida por problemas de los pies, limitaci3n articular, procesos reumáticos y degenerativos y el movimiento en general. Este tipo de problemas puede conllevar limitaciones en el movimiento del paciente, lo cual puede

favorecer el desarrollo de las infecciones respiratorias y urinarias y la constipación e impactación fecal.

Los aspectos nutricionales se centran sobre todo en la deshidratación, malnutrición con déficit de oligoelementos, albúmina, folatos y vitamina E, secundarios a su incapacidad de solicitar bebida, de reconocer su propia necesidad de comer o bien por problemas funcionales y neurológicos de deglución y masticación, como sucede ante una apraxia orobucal o deglutoria, por ejemplo (Boada, 1999; Montoro y col., 1999). La deshidratación es una situación patológica muy grave y con alta mortalidad, que acontece ante cualquier injerencia de tipo iatrogénico o bien ante un estado febril.

2.2. ESTRATEGIAS ASISTENCIALES SEGÚN LA FASE DE DETERIORO

Las necesidades asistenciales y sociales de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, que afectan al 14 por 100 de la población mayor de 65 años, tienen en común dos características que determinarán y cualificarán la toma de decisiones y el tipo de intervención en el plan terapéutico: la pluripatología y la dependencia.

En esta línea de trabajo, la asistencia sanitaria pública de nuestro entorno ha de garantizar: el acceso a los servicios básicos, a toda persona con demencia, independientemente de su capacidad de pago, estadio y comorbilidad, y la mejora de la calidad y la efectividad clínica, auspiciando y estimulando la creación de recursos y servicios específicos tanto en el ámbito diagnóstico como en la atención comunitaria.

Estos logros están mediatizados por un cambio de actitud política, asistencial y formativa respecto a las demencias:

1. Anteponer los objetivos de evaluación del proceso, atención paliativa y de calidad de vida al de curar.
2. Promover la investigación aplicada en el ámbito de la asistencia médica y social.

3. Facilitar, dotar y estimular la formación continuada y específica de los profesionales a nivel científico y mejorar su reconocimiento social.
4. Promover la divulgación, información y educación para la salud en el ámbito de la sociedad en general.

Para el desarrollo de este proyecto es imprescindible la opinión y participación activa y de consenso de las sociedades científicas y de los expertos en el ámbito de las neurociencias.

La experiencia de la puesta en marcha, en 1996, del Consejo Asesor de Psicogeriatría y del Consejo Asesor para el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer del Servicio Catalán de la Salud puede ser un punto de partida.

Sus objetivos son analizar la situación sanitaria y social y elaborar recomendaciones que abarquen la evaluación de la enfermedad en su totalidad. Los aspectos que se contemplan incluyen la protocolización diagnóstica y estandarización de las pruebas, la complejidad clínica y su manejo, la monitorización longitudinal de los tratamientos y su revisión y evaluación periódica, la confección de una cartera de recursos y servicios específicos destinados a la mejor atención de las demencias y, por último, la implicación de la familia y otros agentes sociales sobre aspectos educativos, bioéticos, barreras fiscales y protección.

- *Abordaje terapéutico en las fases de demencia dudosa y leve*

Los estadios característicos de esta fase son el 3 y 4 de la GDS, y se caracterizan por el déficit subjetivo de los pacientes en recordar nombres y localizar objetos, al iniciar su déficit en las habilidades instrumentales. El diagnóstico diferencial se centrará en descartar la presencia de un cuadro depresivo subyacente o bien reconocer el patrón cognitivo de la senescencia.

En esta fase de demencia dudosa pueden ensayarse los agentes nootrópicos (Schneider y col., 1994), antioxidantes (Subramanian y cols., 1998), calcio-antagonistas (Branconnier y cols., 1992), antiinflamatorios no esteroideos

(Rossner y cols., 1998) y los estrógenos (Tang y cols., 1996), que han aportado ciertos beneficios cognitivos en población anciana, aunque no específicamente en la EA.

El tratamiento farmacológico más adecuado ante el diagnóstico EA leve es con agentes de actividad anticolinesterásica. Ante contraindicaciones específicas o intolerancia a los ACE, pueden prescribirse grupos de fármacos como los antes mencionados, en forma de monoterapia o en combinación por un período de tiempo, el necesario hasta llegar a una conclusión diagnóstica (Rogers y cols., 1996).

Si el trastorno viene acompañado el tratamiento debe iniciarse, en conjunto, con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. De utilizar antidepresivos cíclicos, la elección del fármaco está entre la nortriptilina y el doxepina. Y si existe un componente de ansiedad importante asociada a trastorno del sueño, es útil la trazodona (Burgio y cols., 1990; Mintzer y cols., 1993). Las medidas no farmacológicas han de intentarse como primer paso ante la duda diagnóstica, y combinar siempre ambas estrategias en las etapas siguientes.

Es en la fase de EA incipiente o leve donde la psicoestimulación cognitiva da mejor resultado. El tratamiento debe ser introducido de forma gradual, progresiva y pautaada, incidiendo en las áreas en las que la persona muestra más dificultades para la ejecución de tareas complejas de la vida diaria, siendo el trabajo sobre la memoria y las funciones involucradas en el proceso mnésico el primero con el que generalmente se empieza la psicoestimulación (Tárraga, 1991).

Dicho momento es el idóneo para involucrar a la familia en la asistencia, participando en la planificación y toma de decisiones del proceso terapéutico: analizando actitudes, comportamientos e interacciones sociales y remarcando la importancia de crear en el marco familiar un ambiente protésico y que esté dotado de la adecuada capacidad readaptativa (Radebaugh y cols., 1996).

- *Abordaje terapéutico en las fases de demencia leve y moderada*

Las características clínicas corresponden a los estadios 4 y 5 de la GDS, cuando la persona precisa ayuda para realizar y participar en tareas complejas e

instrumentales de la vida diaria. Es en esta fase cuando la enfermedad adquiere mayor complejidad clínica y asistencial. A menudo, la depresión, la negación de la enfermedad, el retraimiento social, el aislacionismo, así como las respuestas agresivas o la ideación paranoide o autorreferencial, hacen su entrada en escena.

Si no estaba ya en tratamiento específico con inhibidores de la AC, es el momento de iniciarse, siempre que no existan circunstancias que no lo aconsejen. Igualmente, los trastornos psicoafectivos y del comportamiento han de evaluarse bien antes de iniciar un tratamiento farmacológico con antidepresivos, ansiolíticos y/o antipsicóticos (Daniel, 2000; Raskind, 1999).

Las conductas obsesivo-compulsivas, las conductas estereotipadas y rituales, los trastornos de conducta alimentaria y sexual pueden ser controlados con agentes inhibidores de la recaptación de la serotonina.

Es en esta fase también cuando las relaciones familiares y de pareja se enturbian ante la comprensión de los síntomas y la aceptación de la enfermedad. La convivencia familiar se fragiliza y la patología del grupo emerge de la forma más descontrolada (Beck, 1998). Por esta razón, las primeras medidas terapéuticas deben estar destinadas a establecer normas de higiene y seguridad ambientales, de actividad física y del sueño, si no las hubiere.

Hay que tener en cuenta que en esta etapa es fácil crear una situación de polifarmacia con graves riesgos iatrogénicos. Se han de vigilar, por tanto, las interacciones farmacológicas y los efectos adversos de los fármacos implicados, sin olvidar que la llave del éxito está en el seguimiento del cumplimiento del tratamiento y de la posología prescrita (Boada y col., 1998).

Su combinación con los talleres terapéuticos de psicoestimulación cognitiva y de psicomotricidad va a ser el criterio de elección, a tiempo completo o parcial, en centros de día de orientación terapéutica (Tárraga, 1991).

- *Abordaje terapéutico en las fases de demencia moderada y moderadamente grave.*

Las características clínicas corresponden a los estadios 5 y 6 de la GDS, cuando la persona precisa ayuda permanente ante la incapacidad para realizar tareas instrumentales de la vida diaria y supervisión de las tareas básicas, por lo cual los cuidados físicos, higiénicos y dietéticos empiezan al final del estadio 5 y se acentúan en los siguientes estadios evolutivos. En esta fase, los trastornos de nutrición, caídas y cuadros confusionales aumentan exponencialmente y se agravan con los cambios de cuidador y de hábitat.

En estos enfermos el dolor socioafectivo se manifiesta con registros de inquietud motora, ansiedad, cambios de humor, oposicionismo, agresividad e insomnio, que enmascaran el síntoma e inducen a errores diagnósticos y terapéuticos de la situación (Cohen-Mansfield y col., 1998).

Si el diagnóstico se realiza en esta etapa evolutiva, el tratamiento de elección siguen siendo los fármacos sintomáticos con actividad colinérgica o continuar el tratamiento con ellos si lo hubiera empezado. La interrupción del mismo se realizará ante ausencia de respuesta terapéutica, por la presencia de reacciones adversas intolerables, por una situación de mal estado general de salud o por la concurrencia de procesos agudos y/o reactivación de dolencias crónicas (American Psychiatric Association, 1997).

El control de la sintomatología psiquiátrica, sobre todo de la inquietud, irritabilidad, agresividad, acatisia, compulsividad y alteración del ciclo vigilia-sueño, precisará de tratamiento con neurolépticos que ofrezcan un buen perfil de seguridad, con mínimos efectos extrapiramidales y anticolinérgicos. Por otro lado, el uso de las benzodiazepinas en las situaciones de inquietud, ansiedad e insomnio está limitado por sus efectos indeseables, como la sedación, ataxia y sobre todo confusión y amnesia, favoreciendo las caídas, la desorientación nocturna e incrementando los trastornos cognitivos. La elección entre benzodiazepinas de vida media-corta y neurolépticos dependerá de la gravedad de la sintomatología y del contexto en que se presente (González y cols., 1999).

En esta fase de la enfermedad, y sobre todo en el estadio 6 avanzado, el uso de agentes nootrópicos, antioxidantes, calcio-antagonistas, antiinflamatorios no esteroideos y estrógenos es controvertido, si bien en ausencia de otra alternativa terapéutica pueden ensayarse.

La combinación de la terapia farmacológica con talleres terapéuticos de psicoestimulación cognitiva y de psicomotricidad va ser el criterio de elección. Se recomienda que éstos tengan una periodicidad diaria, si es posible, ya que la propia rutina de la asistencia al taller favorece la orientación en tiempo y espacio y el reconocimiento de los componentes del grupo. Estos programas terapéuticos requieren dedicación a tiempo completo y en centros de día con esta orientación terapéutica (Tárraga, 1991).

Los beneficios de las terapias cognitivas y psicosociales, concretamente en esta fase evolutiva, se observan tanto respecto al enfermo, pues potencian el efecto terapéutico farmacológico, como al cuidador, reduciendo las situaciones de sobrecarga y depresión. Las sesiones informativas, consejos terapéuticos y terapias de soporte dirigidas al cuidador, incluidas en las actividades terapéuticas de los centros de día, maximizan la respuesta en términos de calidad de vida.

Las tareas propuestas están orientadas a mantener las habilidades más preservadas y el comportamiento social, a fin de mantener a estos pacientes el mayor tiempo posible en su entorno habitual, evitar complicaciones por inactividad e inmovilismo y disminuir las cargas del cuidador (Burgio, 2002). Se utilizarán las técnicas de imitación para elicitación del movimiento. La orientación en persona y reconocimiento básico del espacio se facilitará con tareas cognitivas y con la participación en juegos grupales. En esta etapa, el canto y el baile juegan un doble papel: enriquecen la participación y relación grupal y se utilizan como técnicas de distracción y reconducción de conducta (Wilson y col., 1992).

- *Abordaje terapéutico en las fases de demencia grave y estadio terminal*

Las características clínicas corresponden a los estadios 6 avanzado y 7 de la GDS, cuando la persona precisa ayuda constante y permanente para mantener

las actividades básicas de la vida y manifiesta una gran dificultad de comunicación verbal. El vocabulario queda limitado a pocas palabras, las frases se reducen a monosílabos y más tarde a la emisión de sonidos o gritos. Al final de esta etapa se pierde la actividad motriz y las complicaciones neurológicas aparecen en forma de crisis convulsivas, mioclonias, parkinsonismo, sincinesias orofaciales y AVC (accidentes cerebrovasculares).

El tratamiento farmacológico estará destinado al control de la sintomatología más relevante y a evitar complicaciones derivadas de la inmovilización –úlceras de presión, infecciones urinarias, constipación, fracturas espontáneas, etc.- y de los trastornos masticatorios y deglutorios, como la aspiración broncopulmonar, deshidratación y malnutrición.

Las crisis convulsivas se tratarán con valproato sódico, carbamacepina, hidantoínas o con anticonvulsivantes de nueva generación. El estado mioclónico responde a dosis altas de piracetam, entre 6 y 12 gr/día, y al clonazepan (Growdon y cols., 1986).

En estas condiciones de deterioro psíquico y físico, los tratamientos no farmacológicos están dirigidos a los cuidadores afrontando situaciones como la interrupción de tratamiento, cómo nutrir y cuándo dejar de nutrir, el ingreso en un centro hospitalario o en una residencia, elaborar la separación y el duelo (Teri, 1997).

2.3. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

A pesar de las muchas publicaciones que aparecen anualmente sobre tratamientos no farmacológicos, llamadas “terapias blandas” por Tárraga, (1997) al carecer de reacciones adversas y contraindicaciones biológicas, de las personas con enfermedad de Alzheimer no se conocen aproximaciones teóricas suficientemente consistentes como para que sirvan para determinar que es lo adecuado o no adecuado en la intervención con esta enfermedad.

Dentro de las teorías del envejecimiento normal o natural hemos encontrado dos que nos pueden ayudar o nos pueden servir de marco de referencia ante las supuestas actitudes frente a la persona con enfermedad de Alzheimer, así como de lo adecuado o no adecuado para realizar algún tipo de intervención. Estas teorías son la teoría del descompromiso de Cumming y col., (1961) y la teoría de la actividad enunciada por Maddox, (1963); Maddox, (1968); Maddox, (1970). Estas dos teorías diametralmente opuestas pretenden explicar la disminución de la actividad social en el anciano. La primera de ellas, la teoría del descompromiso explica que sería la respuesta que el anciano da a la sociedad ante el hecho inminente de la muerte Dibner (1980), uno y otro, sociedad y anciano, se liberan mutuamente de los compromisos sociales mediante un proceso mutuo y de adaptación progresiva, el descompromiso es inevitable y gradual. Ya Freud (1946) hablaba del aislamiento social como un mecanismo de defensa y Berezin (1980) lo consideraba como normal y digno de ser respetado. Por otro lado la teoría de la actividad defiende la actividad y el compromiso social como las claves que facilita el ajuste psicológico del anciano si bien la actividad disminuye con la edad, esta disminución viene a menudo impuesta externamente por la sociedad o internamente por el propio sujeto con una respuesta desafortunada ante la pérdida de salud, de familiares, amigos, roles sociales, etc. Si bien la actividad declina con la edad varios estudios transversales demuestran que la gente mayor más activa es más feliz y presenta mejor salud física que los menos activos, así como los individuos físicamente sanos son más activos y felices que los menos sanos.

Esta bipolaridad en el enfoque del envejecimiento puede situar la actitud terapéutica ante el proceso demenciante o bien por un excesivo respeto al descompromiso que conduciría a una actitud nihilista, o sea de no intervención, de dejar de hacer, o mejor dicho, de no hacer nada; y en el otro extremo estaría la forma de intervenir que se hallaría en una intervención excesiva, irrespetuosa y carente de empatía hacia el enfermo. El exceso de intervención o la intervención desafortunada son la causa casi siempre de respuestas catastróficas o cuanto menos del aumento de la ansiedad. No cabe la menor duda de que la mejor actuación es la actitud intervencionista fundamentada en el mayor y más profundo

conocimiento del enfermo y su enfermedad, de sus habilidades, capacidades residuales, del entorno familiar en que se mueve, etc.

Es evidente que cada persona que cursa con demencia presenta características propias que la diferencian de las restantes, al menos en los estadios iniciales, esta reconocida heterogeneidad se debe a la expresión fenotípica y genotípica (Spinnher y col., 1988; Martín y cols., 1986). Esto es motivo suficiente para la conveniencia de conocer desde el campo de la neuropsicología el estado de las capacidades mentales si se desea hacer una intervención lo más adecuada posible al individuo pues la simple descripción de un déficit no permite entender de que desorden subyacente es dependiente el déficit referido; más aún el conocimiento de los componentes intactos y deficitarios permite reparar el ensamblaje de los dominios de la cognición de ahí la necesidad de una amplia y profunda valoración neuropsicológica en las exploraciones de estos enfermos para conseguir el mejor aprovechamiento de las capacidades residuales.

2.3.1. Capacidad de aprendizaje

Las terapias no farmacológicas en un principio se plantearon si las personas con Alzheimer tienen la capacidad de aprendizaje. Si bien la psicología ha hilvanado una gran cantidad de teorías sobre el aprendizaje su estudio en la persona con demencia es aún un tema importante de discusión.

Durante muchos años se ha negado la capacidad de aprendizaje en las personas que presentan la enfermedad de Alzheimer pues uno de los síntomas esenciales en los primeros estadios es la disminución de la memoria inmediata y de fijación.

Los teóricos del aprendizaje consideran que la memoria, la atención y el aprendizaje están muy interrelacionados, por tanto cualquier déficit de memoria disminuiría el potencial de aprendizaje limitándolo y dificultándolo y en algunos casos hasta hacerlo imposible.

Existen gran cantidad de teorías acerca del aprendizaje; su estudio respecto a la persona con demencia es un tema que exige ser atendido y aclarado debidamente.

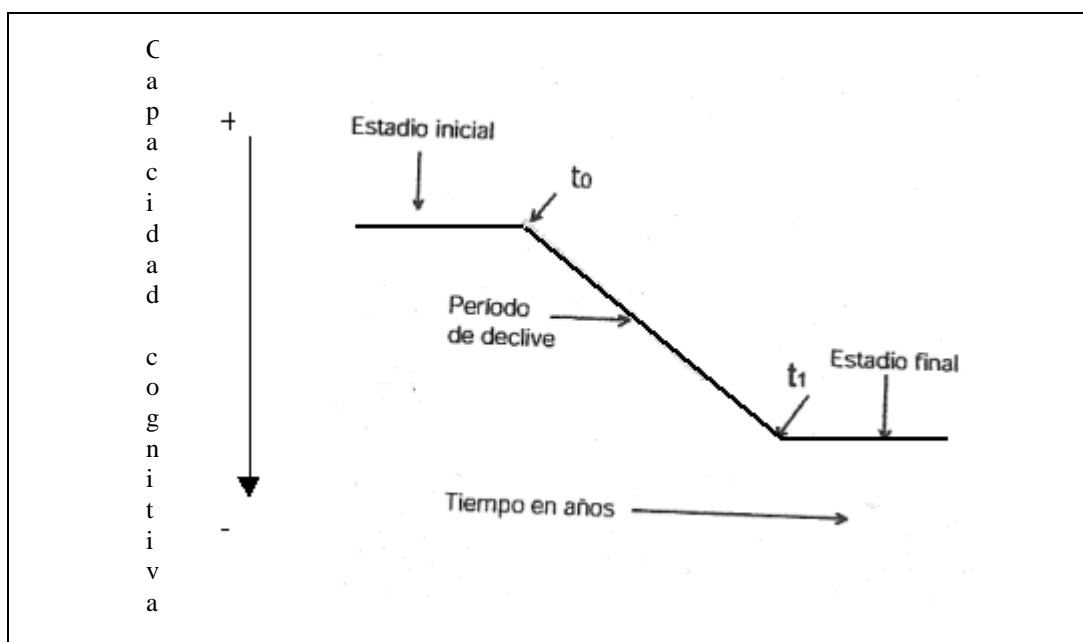
Kimble (1961) considera el aprendizaje como “un cambio, relativamente permanente, de una potencialidad conductual que ocurre como resultado de una práctica reforzada”. El término refuerzo, que aparece como variable independiente, carece de significado teórico y se refiere simplemente a un estado de cosas que, introducidas y manipuladas de forma adecuada, llevan al fortalecimiento de alguna relación estímulo-respuesta. El refuerzo aumenta la probabilidad de la ocurrencia de la conducta a la que sigue.

Marx (1963) define el aprendizaje desde el punto de vista estrictamente conductual como “el cambio relativamente permanente producido en la conducta en función de conductas anteriores, llamadas práctica”. Este concepto de aprendizaje cumple el objetivo de distinguirlo de otros procesos como adaptación, maduración, fatiga o cambio motivacional, procesos que también producen cambios en la conducta de la persona.

Para McGeogh (1942) el aprendizaje es el “cambio en la ejecución debido a la práctica”, que bien podría traducirse como la modificación del comportamiento causada por la experiencia.

Todas estas definiciones hablan de cambio en el comportamiento del sujeto, mientras que en la práctica clínica habitual se entiende por aprendizaje la progresiva acumulación de información por repeticiones sucesivas. En cualquier etapa de la vida y en la demencia también, podemos entender el aprendizaje como aquel proceso neural inconsciente que una vez iniciado el organismo es capaz de responder a un estímulo de forma distinta (Bugelski, 1973). Así, en la enfermedad de Alzheimer, y en otras demencias, se observa una capacidad de aprendizaje muy reducida y limitada (Junqué y col., 1994). Pero existente, especialmente en los estadios leve y moderado, donde el proceso neurodegenerativo no está tan avanzado. Estos estadios se corresponden al denominado “período de declive” que Brooks utiliza en la exposición de la teoría trilineal (Brooks y cols., 1993). (Cuadro 14).

Cuadro 14: Teoría trilineal. (Brooks y cols., 1993)



En este “período de declive” existe una capacidad de aprendizaje manifiesta en los cambios de conducta, adecuación a nuevos estímulos y ambientes, mejora de habilidades instrumentales, abandonadas por el desuso, y en la adquisición de esquemas y estrategias.

Múltiples estudios se han dedicado a analizar los defectos cognitivos y los trastornos de conducta en la enfermedad de Alzheimer y en las demencias y por el contrario han dedicado poco esfuerzo a utilizar la capacidad de aprendizaje aún indemne para reducir los efectos destructores devastadores. Sin embargo hay cada vez más estudios que están demostrando la utilidad de estos tratamientos al retrasar e incluso revertir parcialmente un progresivo deterioro (Patterson y col., 1984; Benson y cols., 1987; Carstensen, 1988; Del Ser, 1989).

Además existe una cuestión importante para dilucidar ¿cuáles son las capacidades cognitivas realmente perdidas a causa del deterioro neuronal? ¿qué parte del déficit es orgánico irreversible o meramente olvidado por la no función del acto cognitivo?.

Aunque durante muchos años se haya negado la capacidad de aprendizaje en las personas que padecen síndromes demenciales hay que tener en cuenta o no

nos podemos olvidar que el aprendizaje es un proceso múltiple que suele involucrar diversos mecanismos perceptivos, motores y asociativos o relacionales, así un análisis más detallado pone de manifiesto que pueden darse distintos tipos de aprendizaje y por otra parte que estos pueden verse afectados de forma diferencial, la importancia de esta distinción radica en el hecho de que mientras que la memoria explícita muestra una gran alteración en pacientes demenciados y amnésicos, la memoria implícita puede estar esencialmente intacta y es aquí donde pueden centrarse las intervenciones no farmacológicas en las personas con demencia (Knopman y col.,1987; Bylsma y cols., 1992; Brandt y col., 1995). La memoria implícita se refiere a los recuerdos inconscientes y se relaciona con diversas formas de aprendizaje que pueden estar afectadas en distinta medida en los distintos tipos de demencia (Heindel y cols., 1989).

2.3.2. Modelo teórico involutivo

El modelo teórico del proceso involutivo de Alzheimer desde la vertiente psicológica determina el marco científico en que se debe mover las terapias cognitivas, así mismo la plasticidad neuronal, la psicoestimulación cognitiva y las técnicas de modificación de conducta son los pilares en que debe fundamentarse la rehabilitación del enfermo con demencia en los estados leve y moderado.

El deterioro cognitivo sigue el modelo involutivo piagetiano, de todas las entidades que cursan con demencia, el Alzheimer es el que sigue un patrón clínico mejor establecido, a pesar de su propia heterogeneidad manifestada no sólo en la duración del proceso sino también en la variada sintomatología. La evolución del deterioro cognitivo en el Alzheimer puede explicarse desde la involución del desarrollo intelectual como propuso Ajuriaguerra y cols., (1970); Ajuriaguerra, (1982) esta teoría explica que el proceso evolutivo de la enfermedad se produce mediante una metamorfosis que va desde el adulto consciente, controlado y habilidoso hasta convertirse en feto de reflejos manifiestos desconexos y arcaicos.

La involución cognitiva recientemente llamada retrogénesis por Reisberg y cols., (1999) seguiría pues el camino inverso a la formación de la inteligencia descrita por Piaget, (1967); Piaget y col., (1975) que es utilizada posteriormente

por Reisberg, (1986); Reisberg y cols., (1989) y otros autores para descubrir las etapas evolutivas de la enfermedad (Cole y cols., 1983; Turkington, 1985; Cole y col., 1987; Thonbury, 1993; Tárraga, 1994; Matteson y cols., 1996; Matteson y cols. 1997). Esta teoría facilita un marco teórico, un modelo que nos permite explicar la evolución del deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer y en el que basarnos a la hora de establecer las tareas de estimulación cognitiva.

Así se han realizado con resultados positivos intervenciones conductuales y ambientales basadas en los niveles de desarrollo cognitivo descritos por Piaget para el tratamiento de alteraciones conductuales de pacientes con demencia (Matteson y cols., 1997).

El pensamiento, la organización y la conducta inteligente adulta se desintegra dentro de un sustrato biológico específico hasta anularse si bien de manera heterogénea de acuerdo a un proceso conductual de carácter similar a la involución del crecimiento (Ajuriaguerra y cols., 1970).

De este modo lo que Piaget da en llamar “esquema” esto es, cada unidad de estructura cognitiva como producto de los procesos acumulativos y asimilativos en el tiempo con el medio ambiente sufren una desestructuración progresiva que va desde los esquemas complejos del adulto, anciano sano, a los cada vez más simples y elementales del demente.

Piaget dice que los esquemas dan lugar a actuaciones mentales que permiten alcanzar soluciones inteligentes a los problemas, los esquemas no son rígidos compartimentos aislados sino que se hayan entrelazados, organizados en redes de información interiorizada, no son estáticos sino adaptables, abiertos a nuevos procesos de asimilación, acomodación.

En el deterioro cognitivo el proceso de simplificación de los esquemas piagetianos llevarán a una pérdida creciente de capacidad para la elaboración de respuestas inteligentes. Puesto que la conducta inteligente se desarrolla como un proceso de experiencia, la desasimilación y la desacomodación serán las subfunciones que actuarán impidiendo el uso de la experiencia reciente y por ende imposibilitando el ejercicio de la inteligencia.

El demente es un rico convertido en pobre, el idiota siempre ha sido pobre, así define Esquirol en 1814 la demencia.

El principio de la teoría de Piaget es una progresión ordenada de desarrollo de formas cognitivas que surgen de un historial de experiencias; sus características generales adoptan una forma universal en una secuencia invariable de etapas: a) interiorización progresiva de la conducta, b) diferenciación de esquemas cada vez mayor y c) integración de los esquemas en jerarquías.

En la persona con deterioro cognitivo y/o demencia esta secuencia universal se transforma en la siguiente: 1) desprogramación progresiva de la conducta con pérdida de experiencia e incremento de ansiedad y estrés que toda situación siempre nueva para la persona con deterioro cognitivo conlleva, a la vez que le hace imposible pensar acciones y consecuencias le mueve a andar a tientas de forma manifiesta; 2) simplificación creciente de esquemas disminuyendo así la gama de respuestas inteligentes del sujeto, 3) desintegración de las jerarquías de los esquemas, lo que produce inestabilidad emocional y pérdida de control de la conducta del individuo.

Piaget, (1967); Piaget y col., (1975) divide la ontogénesis conductual en tres períodos principales, con una diferenciación más estricta entre subperíodos, etapas y subetapas dentro de cada uno, que aquí por la extensión del trabajo no se van a mencionar, a) período de la inteligencia sensorio-motora de 0 a 2 años, b) período de las operaciones concretas de 2 a 11 años, y c) período de las operaciones formales de 11 a 15 años.

Estos períodos se suceden mediante una progresión ordenada del desarrollo de la inteligencia del niño, de forma inversamente análoga, de ahí el término involución. Si tomamos la correspondencia entre los estadios de la evolución de la enfermedad de Alzheimer en el Global Deterioration Scale (GDS) de Reisberg y cols., (1982) con la equivalencia etaria que el propio autor describe Reisberg y cols., (1985) observaremos la relación con los períodos principales en los que Piaget divide el curso cronobiológico de la ontogénesis conductual (Cuadro 15). Período de desintegración de las operaciones formales: en esta etapa el sujeto pierde la capacidad para el pensamiento maduro que lo caracteriza como adulto, no puede analizar el caso en su globalidad, no puede trabajar con la

hipótesis, no puede inducir ni ir más allá de la información dada, pasa de las estructuras simbólicas a las formas concretas y entra en el siguiente período; es la etapa de la transición desde adulto formal pasando por la adolescencia a niño de 12 años que se corresponde con el estadio 3 y primera mitad del 4 de la escala de deterioro global de Reisberg, el GDS.

Cuadro 15: Correspondencia entre los estadios del GDS y FAST, su edad equivalente y los períodos regresivos del desarrollo humano (Reisberg y cols., 1985).

<i>Estadio GDS y FAST</i>	<i>Fase clínica</i>	<i>Edad equivalente</i>	<i>Período involutorio de la inteligencia</i>
1. Sin déficit cognitivo	Normal	Adulto normal	Operaciones formales
2. Déficit cognitivo muy leve	Olvido	Anciano normal	idem
3. Déficit cognitivo leve	Compatible con EA incipiente	Adulto joven	Idem
4. Déficit cognitivo moderado	EA inicial	De adolescente a 7 años	Idem Operaciones concretas
5. Déficit cognitivo moderadamente grave	EA moderada	De 7 a 5 años	Idem
6. Déficit cognitivo grave	EA moderadamente grave	De 5 a 2 años	Idem Inteligencia sensorio-motora
7. Déficit cognitivo muy grave	EA grave	De 2 años a neonato	Idem

Período de desintegración de las operaciones concretas: en esta nueva etapa se va perdiendo paulatinamente el pensamiento representativo de la

conceptualización y dimensionamiento del mundo real, la pérdida de las operaciones concretas es seguida por la pérdida paulatina de los procesos preoperatorios, es en este período cuando se manifiesta en toda su plenitud los déficits cognitivos y conocidos como las cuatro aes, amnesia, afasia, apraxia y agnosia. Esta etapa involutiva correspondería al período que va desde los 12 a los 2 años, que incluiría la segunda mitad del estadio GDS 4, todo el estadio 5 y casi la totalidad del 6 hasta la aparición de la incontinencia urinaria en la GDS antes mencionada que corresponde al subestadio d) en la escala Functional Assessment Staging (Fast), Reisberg y cols., (1982) en el FAST.

Por último estaría el período de desintegración de la inteligencia sensorio-motora, perdidas ya las operaciones concretas el sujeto entra en la fase de la inteligencia sensorio-motora, afectividad, ritmo y capacidad de imitación son los valores residuales de esta fase hasta que la desintegración de la inteligencia sensorio-motora lo sumerge en un estado cuasi vegetativo, con actitud postural fetal, este período abarca los subestadios de la GDS 6 desde la pérdida de control esfinteriano y todo el estadio 7.

2.3.3. Neuroplasticidad

La neuroplasticidad puede definirse como “la respuesta del cerebro para adaptarse a las nuevas situaciones y restablecer el equilibrio alterado” (Geschwind, 1985).

La aplicación de las terapias cognitivas y conductuales en el dominio de los trastornos orgánicos es posible gracias a las interacciones existentes entre las bases biológicas, psicológicas y sociales del funcionamiento humano. De tal manera que incidiendo en uno de dichos dominios puede incidirse también de forma directa en la de los otros dos.

El punto de partida con base científicamente demostrada en el que se sienta la intervención terapéutica no farmacológica en el campo de las demencias es la capacidad plástica del cerebro (Tárraga, 2001).

Así pues diversos estudios demuestran que el sistema nervioso central exhibe considerable plasticidad y que procedimientos específicos como la rehabilitación son frecuentemente necesarios para obtener la máxima recuperación funcional tras una lesión (Bach-y-Rita, 1990).

Existe neuroplasticidad en el cerebro anciano, incluso en el demente, si bien en menor intensidad (Junqué y col., 1994). La estimulación apropiada y constante puede producir modificaciones favorables en la estructura y funcionamiento del cerebro de personas ancianas (Cotman y col., 1982; Baltes, 1987; Fernández-Ballesteros y cols., 1992; Baltes y col., 1993).

Así la persona con demencia mantiene cierta capacidad de neuroplasticidad, un potencial de plasticidad cognitiva, de aprendizaje o capacidades de reserva que pueden ser desarrollados y estimulados a fin de modificar y optimizar su adaptación al medio, especialmente en los estadios leve y moderado donde el proceso neurodegenerativo no esta tan avanzado.

Existe una capacidad de aprendizaje manifiesta en los cambios de conducta, adecuación a los nuevos estímulos y ambientes, mejora de habilidades instrumentales abandonadas por el desuso y en la adquisición de esquemas y estrategias; esta capacidad de reserva cognitiva se basa en la plasticidad adaptativa cerebral, es decir, que ante estímulos ambientales el cerebro tiende a modificarse estructural y funcionalmente, a más estímulo mayor aumento de la intensidad neuronal, a partir de estas premisas se ha desarrollado el concepto de “dependencia de uso” que postula que las únicas sinapsis que perduran son las que se activan de forma regular, las otras degeneran y son eliminadas (Mahieux y col., 1997).

La plasticidad neuronal es gobernada por dos tipos de factores: factores intrínsecos y factores extrínsecos (López-Lozano, 1989). Corresponderían a los factores intrínsecos la información genética, la llamada memoria biológica que tanto tiene que ver en el proceso del envejecer humano; mientras que las influencias ambientales constituirían los factores extrínsecos como lo es el grado de escolarización, controvertido factor de riesgo en las personas con Alzheimer. Es sobre los factores ambientales en donde es posible incidir desde las terapias no farmacológicas.

2.3.4. Redundancia de sistemas

Otro de los aspectos sobre los que se fundamenta la rehabilitación neuropsicológica es sobre la idea de redundancia de sistemas consistente en que una misma función cognitiva puede ser ejecutada por diversos subsistemas cerebrales. En consecuencia, la lesión de un subsistema podría ser compensado por la actividad de otro(s) subsistema(s) que pueda reproducir o ejecutar esa función. Se considera a H. Jackson como el pionero de esta propuesta al considerar que cuando los sistemas corticales resultaban alterados podrían ser sustituidos por estructuras subcorticales que entonces tomarían el control sobre la conducta. Existen evidencias clínicas en cuadros afásicos de que esto es así, y por ejemplo, una lesión izquierda extensa ha podido ser sustituida en su función del lenguaje, al menos parcialmente, por el hemisferio derecho (Guzman, 1993). Esta teoría justificaría la ausencia de efectos tras una lesión cerebral o la rápida recuperación (Barroso, 1997).

2.3.5. Psicoestimulación

El término de psicoestimulación hace referencia al conjunto de estímulos generados por la neuropsicología intervencionista con finalidad rehabilitadora (Uzzell y col., 1986). No se trata de una sobreestimulación desorganizada, tan negativa al enfermo con demencia, sino de una estimulación lo más individualizada posible, y por tanto adecuada a las capacidades funcionales residuales que le permitan su ejercicio y el “despertar” de aquellos “olvidos” abandonados (Tárraga, 2000).

Para ello se deberá partir de una exhaustiva evaluación neuropsicológica que permita la programación reeducativa terapéutica a desarrollar fundamentada en la diferenciación específica de cada sujeto; lo que determina la peculiaridad propia de este tipo de intervenciones. Es preciso matizar que la rehabilitación en los procesos degenerativos deberá entenderse como el mantenimiento de las funciones o el enlentecimiento de su deterioro y no como alcanzar el estado premórbido (Tárraga, 2001).

El objetivo básico de los tratamientos de psicoestimulación es el de favorecer la neuroplasticidad mediante la presentación de estímulos debidamente estudiados que eliciten las capacidades intelectuales, emocionales, relacionales y físicas de forma integral; de este modo el deterioro puede paliarse y compensarse o también puede retardarse (Vega y col., 1996). Así la estimulación cognitiva pretende realizar tareas tendentes a activar y mantener las capacidades mentales utilizando un conjunto de técnicas que incluyen actividades de estimulación de la memoria, la comunicación verbal, el reconocimiento, el ritmo, la coordinación y el esquema corporal (Peña-Casanova, 1999).

Cabe añadir que el rendimiento de las personas y por ende de los ancianos en muchas áreas de su vida es inferior a su nivel de competencia. Las personas raramente rinden al límite de sus capacidades y parecen tener una capacidad cognitiva de reserva que puede activarse mediante el aprendizaje, el ejercicio o el entrenamiento (Baltes y col., 1993). Así un ambiente enriquecido, estimulante facilitará una reorganización controlada, guiada mediante las estrategias reeducativas apropiadas de los recursos residuales disponibles, permitiendo a los pacientes mantener su autonomía (Rotrou, 1992).

Los modelos cognitivos tienen en común el establecer estrategias individuales de tratamiento cognitivo a partir del nivel de deterioro del paciente se sustentan sobre la base de que es posible conseguir respuestas optimizadas si se parte del nivel defectual de cada paciente y persiguen la prevención de la pérdida funcional así como el mantenimiento de las habilidades residuales y de las actividades de la vida diaria o recuperación de las olvidadas.

Las prácticas reeducativas actuales abarcan un extenso campo de tratamiento que incluyen abordajes que podríamos dividir en dos grandes grupos: tratamientos que no siguen un modelo teórico específico entre los que incluiríamos por ejemplo, diferentes técnicas de relajación, reflexoterapia, musicoterapia, cinesiterapia, etc.; en un segundo grupo el constituido por los que siguen un modelo teórico específico entre los que citaremos los tratamientos conductuales, y los de psicoestimulación cognitiva y ambiental (Tárraga, 1994).

Sin modelo teórico

Los programas sin modelo teórico parten de que las personas con demencias son en muchos casos personas mayores, de difícil trato ausentes de objetivos y pobres de estímulos y caricias, llenos de soledades y abandonos, en este contexto puede entenderse la faceta reparadora de aquellos tratamientos que, por si mismos, persiguen el contacto físico y la relajación, el movimiento y la ocupación de largo tiempo.

Esto es posible inclusive en los estadios más avanzados del deterioro pues el área sensorio-motora se degenera más tardía y lentamente, especialmente en la enfermedad de Alzheimer. Se hace necesario que las personas con demencia sean motivadas y estimuladas a participar en actividades cinestésicas, sin duda se consiguen mejoras en el área motora, coordinación, tono muscular, deambulación y equilibrio (Powel-Proctor y col., 1982).

Además el movimiento reduce el riesgo de enfermar, enlentece la discapacitación física y mejora el estado de ánimo y el sueño, por otra parte cuando el déficit de lenguaje hace muy difícil y limitada la comunicación la capacidad imitativa perdura permitiendo su participación activa (Tárraga, 1995).

Las respuestas de los enfermos con demencia ante la música es un fenómeno remarcable (Aldridge, 1993). Mientras el deterioro del lenguaje es un rasgo del deterioro general cognitivo, el ritmo y las habilidades musicales permanecen preservadas, este hecho parece ser porque los fundamentos del lenguaje son musicales y anteriores a las funciones semánticas y léxicas de su desarrollo; además si bien el proceso del lenguaje puede ser dominante en un hemisferio, la producción de la música envuelve la comprensión de la interacción de los dos hemisferios. En pacientes afásicos es fácil percibir como pueden cantar una letra antigua mientras que son incapaces de pronunciar una frase larga.

Prinsley (1986) recomienda la musicoterapia para el cuidado geriátrico pues reduce la prescripción de tranquilizantes e hipnóticos, ritmos improvisados con instrumentos de percusión, canciones antiguas mejor con acompañamiento instrumental, tocar palmas con ritmos repetidos, y acompañar las canciones con

movimientos alternativos sin olvidar el baile sirven para exteriorizar, comunicar su estado anímico mediante otro tipo de lenguaje.

La musicoterapia ha ido a integrar la función motora como expresividad del lenguaje corporal y a facilitar la capacidad socializadora, no olvidemos que en conjunto todas las técnicas que se utilizan para la reeducación y rehabilitación tienen como objetivo principal el ser gratificante.

No hay que olvidar que además y consecuente al deterioro orgánico aparece el generado por la disminución o carencia de estímulos del medio que envuelve al enfermo, disminución producida ya como mecanismo de defensa que utiliza el enfermo en evitación de las situaciones que le son estresantes ya a causa del medio familiar y social sobreprotector u hostil agnóstico y de negación de lo evidente.

Con modelo teórico

Dentro de los programas que siguen modelos teóricos específicos nos encontramos con los principios de la modificación de la conducta aplicados al tratamiento conductual de las alteraciones cognitivas de la enfermedad de Alzheimer.

a) *De comportamiento*

Los tratamientos dirigidos a los cambios conductuales del enfermo con demencia intentan modificar actitudes, disminuyendo conductas inadecuadas o catastróficas, y entrenando para la convivencia y mejor tolerancia del entorno; mediante la utilización del método protésico como facilitador del cambio conductual o del medio terapéutico capaz de reestablecer conductas perturbadas o mantener actividades funcionales de la vida diaria (Lindsley, 1964).

A partir de la década de los 70 se realizaron un número considerable de estudios y aplicaciones de los principios conductuales en los centros hospitalarios e institucionales (Ylief, 1988; Ylief y cols., 1988).

Las técnicas actuales ponen un énfasis especial en identificar los factores que determinan la generalización de los resultados en otros ámbitos más naturales (Patterson y col., 1985; Cutler, 1989).

La conducta de una persona con demencia presenta también cierto grado de plasticidad y es modificable si se utilizan los denominados refuerzos, ya sean éstos primarios o secundarios.

- *Un planteamiento general de las intervenciones conductuales comprende:*
 - Identificar los síntomas conductuales y psicológicos de las demencias (SCPD) que se pretende corregir y definirlo con claridad. Es preferible abordar los SCPD de uno en uno.
 - Describir, cuidadosamente, la conducta problema: a) momento del día en que aparece; b) frecuencia de aparición, etc.
 - Buscar desencadenantes y analizar las consecuencias. Aunque pueda existir la impresión inicial de que el SCPD problema se presenta “sin previo aviso”, una observación cuidadosa puede servir para identificar los factores desencadenantes.
 - Establecer objetivos realistas y diseñar la estrategia de intervención conductual. Para ello es fundamental el valorar si se ha de iniciar una intervención conductual aislada o en conjunción con un tratamiento psicofarmacológico adecuado.
 - Evaluar y modificar continuamente las intervenciones o los planes dentro de la estrategia global de intervención conductual.

El enfermo de Alzheimer puede presentar un importante déficit en la comunicación o en la capacidad para describir sus propios síntomas, lo que puede incrementar la dificultad diagnóstica. Por consiguiente, no se deberán obviar múltiples causas capaces de producir una determinada manifestación conductual, como:

- Un efecto paradójico o secundario de la propia medicación.

- Dificultades sensoriales del propio paciente, especialmente de la visión o audición.
- El padecer una enfermedad aguda intercurrente o enfermedad crónica.

Las tareas o actividades que realiza, podrían presentar en la actualidad una complicación mayor que la que corresponde a sus capacidades residuales, con lo que se provocaría la renuncia y desinterés o el efecto contrario del enojo ante la incapacidad manifiesta. De ahí la importancia que tiene el adecuar la actividad al grado de deterioro cognitivo del paciente (Tárraga y cols., 1999).

Para finalizar este punto, resaltaremos que el éxito de una intervención conductual reside, en gran medida, en el entorno humano y ambiental que rodea al paciente con demencia.

El entorno ideal para un paciente con demencia es el medio familiar, que se mantiene constante y que no entraña estrés (Eimer, 1989). Sin embargo, incluso este entorno no es suficiente para el abordaje conductual o es la causa generadora de los SCPD. Y no es suficiente porque se ha de adaptar a las diferentes necesidades del paciente y de la evolución del proceso demenciante. La intervención sobre el entorno humano (familiares y cuidadores) y sobre el entorno ambiental (entorno físico y temporal) del paciente con demencia es fundamental para el éxito de cualquier intervención no farmacológica, en general, y conductual, en particular.

Como consideraciones generales que afectan al entorno cuya atención y cuidado evitarían considerarlo como generador de SCPD, cabría señalar:

- Iluminación inadecuada, generalmente escasa, que propicia la confusión o aparición de imágenes visuales indefinidas.
- Temperatura incómoda, excesivamente fría o caliente.
- Exceso de ruidos o estímulos sonoros, como gente, televisión o radio.
- Entorno desconocido.
- Escasez de intimidad.

Las intervenciones sobre el entorno físico (dentro del entorno ambiental) se basan en la dificultad que tiene una persona con demencia para adaptarse al medio. El entorno ha de reorganizarse para adecuarlo a las necesidades específicas del enfermo. El entorno ideal es aquel que no conlleva estrés, no cambia y es familiar (Eimer, 1989). Si resulta estresante, el entorno físico puede contribuir a la aparición o exacerbación de los SCPD.

Las intervenciones sobre el entorno temporal (dentro del entorno ambiental) suponen partir de un programa diario lo más estable y rutinario posible. Las rutinas poco familiares pueden causar estrés y exacerbar, por consiguiente, los SCPD (Orrell y col., 1995). Dentro de las intervenciones sobre el entorno temporal es fundamental realizar una buena higiene del sueño desde el inicio de la enfermedad de Alzheimer (EA). De hecho, las alteraciones del sueño aparecen, incluso, en las primeras etapas de la EA, y se agravan conforme avanza la enfermedad (Bliwise y cols., 1993; Vitiello, 1992).

Un aumento de la actividad física diurna puede mejorar los ritmos circadianos y tener reflejo en una mejora del propio rendimiento y del sueño (Van Someren y cols., 1993). El Instituto Nacional de la Salud (NIH), en su Development Conference Consensus Statement (National Institutes of Health, 1990), señala que la higiene nocturna es una práctica útil para el tratamiento y la prevención de los trastornos del sueño. Entre las recomendaciones de ese consenso destacaremos: a) mantenimiento de un horario regular al acostarse y al levantarse; b) uso exclusivo del dormitorio para dormir; c) horario regular en las comidas (especialmente de la cena); d) evitar el alcohol, la cafeína y la nicotina (así como otros fármacos como los diuréticos); e) reducción de la ingesta de líquidos al anochecer; f) establecer un ritual para la hora de acostarse, y g) minimizar la luz y el ruido al acostarse y durante la noche.

- *Tratamiento de las alteraciones del estado del ánimo*

La disponibilidad de fármacos antidepresivos efectivos, y con escasos efectos indeseables, explica la amplia difusión del tratamiento psicofarmacológico ante la sospecha de clínica depresiva. A pesar de ello, las intervenciones

conductuales concomitantes podrían mejorar la calidad de la remisión obtenida con el tratamiento antidepresivo. Estas intervenciones, incluso, pueden ser suficientes para el tratamiento de la depresión o la apatía leves y prevenir la desmotivación y el desánimo concomitantes a la evolución del proceso.

Entre las estrategias conductuales recomendadas destacaremos:

- Mejorar su autoestima mediante refuerzos positivos y aprobación. La validación del paciente es la mejor terapia para su equilibrio emocional (Tárraga, 1994).
 - Incrementar y fomentar las actividades que el paciente con demencia pueda disfrutar. Para ello se han de identificar las actividades con las que disfrutaba en el pasado y adaptarlas al nivel de funcionamiento del momento que se evalúe. Teri y col., (1992) han mostrado que las actividades placenteras disminuyen la depresión en los pacientes demenciados.
 - Escoger una persona que agrade al paciente para planificar y desarrollar las actividades placenteras. Ayudar al paciente a que hable de cosas agradables, tanto del pasado como del presente.
 - Facilitar un entorno animado y luminoso.
- *Tratamiento de la ansiedad*

El repaso de las actividades cotidianas que hace o se ve obligado a hacer el paciente y el análisis de la relación, cada vez más estrecha y dependiente, que va estableciendo con su cuidador pueden dar muchas claves para entender las causas de la ansiedad.

El manejo no farmacológico tiene un papel de importancia en las medidas encaminadas a la modificación de las circunstancias específicas que desencadenan la angustia en el paciente, así como en los tratamientos de tipo general tendentes a disminuir los estados de ansiedad más generalizada y de base. Para disminuir estos últimos, las terapias corporales como el yoga y técnicas de relajación y, en

general, todas las que se basan en un enfoque orientado a la estimulación controlada del enfermo (terapias de actividad o recreativas y terapias artísticas – incluida la musicoterapia-) son intervenciones que han mostrado ser eficaces en la reducción de la ansiedad y la agitación en otro tipo de enfermos, y se emplean en los pacientes con demencia (Aldridge, 1993; Gerber y cols., 1991; Karlsson y cols., 1988; Rovner y cols., 1996; Tárraga, 1994).

- *Tratamiento de la agitación*

En la mayoría de los casos, las intervenciones conductuales para controlar la agitación se basan en aquellas que modifican o controlan los motivos o situaciones desencadenantes de la agresividad o violencia (vestirse, actividades higiénicas, especialmente la ducha o baño, alimentación u otras conductas que se analizarán más adelante). De todas formas, conviene particularizar algunas estrategias globales empleadas en la agitación. Entre las estrategias conductuales globales recomendadas se destacan:

- Establecer un entorno tranquilo y relajado.
- Tratar de mantener al paciente alejado de situaciones e individuos que le resulten provocadores.
- Animar a los cuidadores a emplear una voz suave y sosegada; puede servir para disipar una situación potencialmente peligrosa, tranquilizando al paciente.
- Usar el contacto físico con criterio; a veces, el contacto o incluso un abrazo puede dar consuelo a una persona agitada, pero también podría interpretarlo como una provocación.
- Distraer a la persona mediante preguntas acerca del problema y centrar gradualmente su atención en algo que no tenga relación y que resulte placentero; cambiar de actividades, ir a otra sala, dejar la situación en suspenso.

-
- Intervenir cuanto antes anticipándose a la respuesta agitada o agresiva; para ello, es fundamental reconocer la situación problemática e intervenir antes de que se convierta en una crisis.
 - Si se produce la crisis o conducta agitada o agresiva es preciso abordar al paciente despacio y con calma. Los cuidadores deben avisar de cada paso que vayan a realizar procurando no causarle sobresaltos.
 - Emplear posturas no amenazantes al abordar al paciente agitado. Mantenerse de pie ante un paciente sentado o acostado puede producirle miedo e ira. Los cuidadores podrían optar por flexionar las rodillas, arrodillarse o sentarse, para estar al mismo nivel ocular del paciente.
 - Evitar las discusiones y no tratar de razonar mientras el paciente esté agitado: discutir provoca casi siempre una escalada de la agitación/agresividad. Ceder, evitar la confrontación siempre que sea posible.
 - Evitar la restricción física siempre que sea posible. Las restricciones pueden incrementar que un paciente se sienta amenazado y aumentar su agitación.
 - Los cuidadores deben protegerse y recabar ayuda si se ven en peligro o no pueden controlar la situación.

Sin llegar a una agitación o agresividad significativas las conductas coléricas y hostiles son relativamente frecuentes; incluso puede aparecer en algunos de los enfermos de Alzheimer una etapa crololálica, en la que el empleo de palabras malsonantes o soeces se hace frecuente. Existen muchas razones por las cuales la persona con demencia puede encolerizarse con los cuidadores o el ambiente que le rodea. La persona con demencia puede ser incapaz de expresar sus sentimientos de desesperanza y de frustración de una forma racional. Además, el déficit en la expresión del lenguaje puede generar irritación en el enfermo al no sentirse comprendido por el cuidador. El paciente puede estar confundido, cansado o sobreestimulado por demasiadas conversaciones, actividades o indicaciones. Debido a su proceso, puede ser incapaz de identificar su malestar o

controlar la situación. También puede ocurrir que el paciente sienta que está siendo tratado como un niño, y dado que no lo es, se comporta de forma hostil. Es incapaz de ser consciente de lo inapropiado e impulsivo de su conducta. Puede encolerizarse también porque crea que está recibiendo más ayuda de la que requiere para hacer una determinada tarea. Los siguientes abordajes son útiles para posibilitar al paciente que maneje sus sentimientos de hostilidad, cólera y enojo (Agüera y cols., 2000):

- Permitir al paciente que exprese verbalmente su cólera, dado que esto puede evitar que progrese a otro tipo de conductas.
- Expresar sentimientos de pesar y comprender la frustración del paciente.
- Si el paciente se opone a un procedimiento determinado o a parte de éste, reducir la cantidad de ayuda ofrecida. Es preferible permitir al paciente completar una tarea de manera independiente (incluso si se realiza con escasa frecuencia) que enfrentarse a respuestas hostiles.
- Adoptar, a ser posible, un tono informal.
- Dirigirse a la persona como un igual y ofrecerle conversación para distraer la atención del grado de ayuda necesario.

- *Tratamiento de las manifestaciones psicóticas*

La presencia de sintomatología psicótica (alteraciones del contenido del pensamiento y de la sensorpercepción) produce, en la mayoría de los casos, agitación (agresividad esporádica; en ocasiones actos violentos) y alteraciones de conducta. La utilización en estos casos de psicofármacos antipsicóticos es, en nuestra opinión, más que recomendable (Daniel, 2000; González y cols., 1999; Raskind, 1999). Es cierto, sin embargo, que determinadas estrategias conductuales, empleadas y descritas para la agitación, facilitan el manejo de las consecuencias conductuales de los síntomas psicóticos(González y cols., 1999). Por otra parte, en ocasiones no se consigue la remisión completa de los síntomas

(especialmente nocturnos) y determinadas intervenciones encaminadas a explicar la sintomatología residual y a tranquilizar al enfermo pueden ser útiles.

Aunque la intervención conductual sobre los síntomas psicóticos no es muy determinante, el abordaje de los sentimientos de sospecha infundados es útil (Agüera y cols., 2000). Cuando las personas afectas de demencia comienzan a reconocer su pérdida de memoria, a menudo colocan los objetos en lugares que ellas creen seguros. Esto sirve para aliviar el miedo del paciente a perder posesiones o documentos importantes. Cuando el paciente ya no puede recordar dónde ha colocado estos objetos, piensa que alguien se los debe de haber robado. Frecuentemente, ese “alguien” es la última persona con la que el paciente ha contactado. En estos casos sería preferible:

- Evitar el razonamiento como medio para convencer al paciente de lo erróneo de su conclusión.
- Preguntar al paciente si podemos ayudarle a buscar el objeto.
- Ofrecer disculpas sobre un hecho tan desagradable y proporcionar tranquilidad asegurando que nos cuidaremos de ello.
- Si se encuentra el objeto, evitar manifestar al paciente lo tontamente que ha actuado, por ejemplo, por preocuparse o por acusar a otros. Las amonestaciones sólo sirven para soliviantar al paciente y, además, con toda probabilidad no será capaz de recordar o aplicar cualquier sugerencia en situaciones futuras.
- Si el objeto no aparece, ofrecer tranquilidad y apoyo, y utilizar técnicas de distracción.

- *El vagabundeo*

El vagabundeo o deambulación errática es un problema de tipo psicomotor que se relaciona con la actividad que se desencadena automáticamente en los animales en cautividad o en las personas que sufren situaciones de confinamiento, como la reclusión en una celda. Las personas con deterioro cognitivo pueden ser,

a menudo, observadas caminando de manera incesante sin rumbo fijo, buscando algún tipo de ayuda sobre qué es lo que tienen que hacer o dónde han de estar o ir.

Hussian y col., (1985) diferencian cuatro tipos de vagabundeo: a) la akatesia, o incapacidad motora para estar quieto que se observa consecuentemente a tratamientos con altas dosis de neurolépticos, b) la búsqueda de salida, c) ambulación por imitación de otros, y d) ambulación como forma de autoestimulación. En el primer caso es importante un buen ajuste del tratamiento neuroléptico, y en el resto la estimulación discriminativa, la extinción y el control de estímulos.

Las actividades son una parte necesaria de la vida. Todas las personas, incluso las que padecen un proceso demenciante, necesitan mantener un estilo de vida (y un día a día) variado y productivo. Esto resulta útil no sólo para posibilitar que se sientan dignos y respetables, sino también asegura que estarán lo suficientemente cansados como para dormir apropiadamente en el momento adecuado, evitando conductas disruptivas en la noche. Se debe permitir, en la medida de lo posible, que el paciente camine, si así lo desea, siempre que se garanticen mínimas medidas de seguridad para evitar accidentes o caídas. Las intervenciones conductuales pueden desempeñar un papel importante en el manejo de este trastorno. La deambulación errática es un SPCD específico para cuyo manejo se ha elaborado una serie de recomendaciones relacionadas con el entorno físico. Ya sea en el domicilio o en una residencia, la deambulación errática representa una amenaza para la seguridad de un paciente y es una fuente de ansiedad para los cuidadores. Entre las precauciones que deben tomarse para disminuir el riesgo de la deambulación errática se cuentan:

- Accesibilidad a los lugares de deambulación (tanto en el interior como al aire libre).
- Mantener un ambiente “no estresante” para los pacientes con demencia: esto conlleva el empleo de iluminación suave y colores tranquilos (como el beige o el melocotón), empleo de música adecuada, evitar diseños abstractos, ambientes ruidosos, espejos (fuera de las zonas de vestir o aseos; pueden producir confusión), timbres de

teléfono o intercomunicadores ruidosos, cambios de habitación o de diseño frecuentes...

- Si la persona tiende a extraviarse, pero todavía sabe leer, comprender y cumplir ciertas instrucciones, conviene darle una tarjeta de bolsillo. Las instrucciones de dicha tarjeta han de ser sencillas, y pueden incluir frases como “estáte tranquilo y no te vayas”, “llama a casa”, seguidas de un número de teléfono. Una alternativa válida a las tarjetas (especialmente si el paciente está más deteriorado) son los brazaletes (que pueden ser electrónicos), que el paciente no pueda quitar, con el rótulo “afecto de deterioro cognitivo” o “enfermo de Alzheimer” y un medio de contacto rápido.
- Cerraduras digitales para uso exclusivo de las personas cognitivamente sanas.
- Sistemas de alarma (que avisen de la salida del paciente del área controlada).
- Si la tendencia es buscar la puerta de salida, anteponer a la puerta una alfombra negra, o pintar la puerta con trozos oblicuos en blanco y negro alternantes y de 10 ó 12 cm de grosor, en ángulo de 45°, o cubrirla mediante una cortina.

Además de estas indicaciones, relacionadas con el entorno físico, entre las estrategias conductuales que permiten mejorar el vagabundeo o la deambulación errática conviene atender a las siguientes consideraciones:

- Si el paciente que va a ser trasladado logra entender qué es lo que sucede, conviene intentar implicarlo en la planificación del traslado y visitar con él su nuevo lugar de residencia (o el lugar donde ha de pasar una parte del día) antes de su instalación. En los pacientes con confusión más grave, puede ser mejor no presentarles su nuevo entorno de modo gradual, sino hacer el traslado de una sola vez y esperar a que se familiaricen o adapten al nuevo espacio.

- Una persona confusa olvida, con frecuencia, que ha de permanecer en un lugar determinado, y requiere por tanto frecuentes palabras tranquilizadoras, que le recuerden dónde está y el porqué de su permanencia en ese lugar.
- Los centros de día y las residencias han comprobado que los pacientes se adaptan mejor, y que por tanto tienen menor tendencia a la deambulación errática, cuando: a) no duran mucho las primeras visitas; b) el cuidador está con ellos durante estas primeras visitas, y c) una persona del programa los visita en sus domicilios antes de llevar a cabo la transición.
- Si se incluye al paciente en pequeños grupos de actividad, esto puede resultarle placentero y significativo: preparar y tomar un café, participar en talleres de manualidades, sesiones de ejercicio físico, música y baile, juegos sencillos, etc., son algunos ejemplos de actividades que pueden aportar gran ayuda para evitar los problemas de deambulación errática.

De todas formas, en múltiples ocasiones esta alteración conductual puede presentar dificultades importantes en su manejo por generar agresividad ante la imposibilidad de alcanzar el objetivo propuesto.

- *Deseo de volver a casa*

El cuidador necesita recordar que para un paciente que ha cambiado de residencia (ha ido a casa de un hijo, ha salido de fin de semana, ha ingresado en una institución, etc.) todo el entorno es desconocido y extraño, y no tiene memoria para ubicar todo esto. La distracción y el consuelo son claves para manejar la situación. La persona con demencia necesita reafirmar que está donde debe o pertenece. El cuidador, y todas las personas involucradas en el cuidado, deben proporcionar al paciente repetidos recordatorios que transmitan información sobre su identidad. Igualmente, distraer al individuo (por ejemplo, mediante paseos, nuevas conversaciones, participando en una tarea, actividad física...) es útil y evita

la frustración. Los esfuerzos para mantener un diálogo con la persona sobre lo que ocurre sólo sirven para mantener el pensamiento turbador en activo.

- *Preguntas repetitivas y conductas de fijación*

La repetición de preguntas o acciones por parte de personas con demencia (en la mayoría de los casos en contextos de confusión) puede ser extremadamente irritante o exasperante para los cuidadores. Es improbable que el razonamiento con el paciente (que por lo general resulta inútil) o la confrontación (que puede exacerbar ese comportamiento) aporten solución alguna.

Algunas de las estrategias de intervención conductual serían:

- Ignorar las preguntas reiterativas. Esta actitud puede ser efectiva con algunos pacientes, pero puede molestar a otros que tal vez se enojen al no recibir respuesta (y desencadenar actitudes hostiles o agitadas).
- A veces, las preguntas repetitivas indican la incapacidad del paciente de expresar algo que le preocupa mucho. Descubrir el motivo de la preocupación y deducir la forma de tranquilizarlo pueden permitir el control de este tipo de preguntas. También se puede distraer al paciente haciéndole preguntas sobre algo que tenga, o no, relación con las suyas.
- Si se trata de una posesión o algo que pertenece al paciente, que el individuo insiste en ver, el cuidador o la persona que esté con él debe conseguir el artículo (si es posible) para que lo vea. Esto también tranquiliza y puede ser suficiente para vencer la ansiedad y el pensamiento recurrente del paciente. En ocasiones, el paciente puede estar interesado por algo a lo que es imposible que pueda acceder (por ejemplo, un artículo perdido, una casa que vendió, etc.). Cuando esto ocurra, hay que intentar otras estrategias: abandonar la situación por unos minutos (se crea un lapso de memoria del episodio molesto). Se ha de intentar no cambiar de tópico de manera brusca y no salir del espacio o de la habitación en que se esté, pues el paciente puede

considerarlo una ofensa o agresión para sí. Este intervalo ha de ser breve y se ha de intentar reiniciar un tópico completamente nuevo y un cambio de actividad.

- Si un paciente repite continuamente una tarea, se le puede distraer asignándole otra tarea distinta. Es importante que el cuidador no parezca presionar al paciente, ni parecer molesto; en estas situaciones. En caso contrario, podría precipitarse una reacción catastrófica.
- Proporcionar un refuerzo positivo cuando hay un comportamiento adecuado fomentará esa conducta.

- *Control de la incontinencia*

En muchas ocasiones el paciente orina en un lugar inapropiado porque no se le ha “sugerido” la necesidad de ir al servicio. Es necesario realizar modificaciones ambientales, tales como retirar las papeleras, paragüeros u otros objetos que puedan generar confusión al respecto; también habrá que localizar de forma especial (con colores llamativos, con fotografías, etc.) el cuarto de aseo de forma que pueda verse con facilidad.

Sería necesario establecer un régimen de visitas al W.C., que, dependiendo de cada paciente, podría fijarse cada dos o tres horas. De esta forma se genera un reflejo vesical que ayuda significativamente a conservar la continencia.

Las emisiones nocturnas de orina pueden aliviarse modificando los horarios en los que se da de beber al enfermo. También conviene dejar una luz encendida o poner un orinal al alcance del enfermo.

El uso de pañales debería posponerse a fases más avanzadas de la enfermedad en las que hubiera un deterioro importante de la movilidad, que dificultara o impidiera el traslado o transferencia del paciente al W.C.

La incontinencia, además de representar una carga adicional de trabajo, aumenta el riesgo de aparición de úlceras por decúbito. Sería preciso, pues, mantener una mayor higiene y cuidado de la piel (Agüera y cols., 2000).

- *Conductas sexuales inapropiadas*

Los comportamientos sexuales inapropiados en personas con demencia son infrecuentes. En ocasiones, el paciente con demencia puede aparecer desnudo, exhibirse, hacer insinuaciones o invitaciones ofensivas o masturbarse en público.

Sin embargo, también tiene importancia considerar que el desnudarse puede ocurrir si las ropas del paciente son incómodas, y el tocamiento de la zona genital puede darse si un paciente tiene una infección del tracto urinario, picor o incomodidad. Muchos de estos pacientes tienen alterada gravemente la capacidad para controlar las conductas impulsivas o inapropiadas. Cuando el paciente muestra este tipo de conducta, es útil recordarle que sus acciones son inapropiadas y seguidamente intentar iniciar una actividad alternativa. En ningún momento hay que amenazar, ridiculizar o hacer recriminaciones emocionales al paciente. Si el paciente persiste en continuar con la conducta sexual inapropiada, será mejor llevarlo a un espacio privado o a su habitación, para evitar mayores consecuencias públicas. El cuidador ha de procurar no parecer molesto ni incómodo y evitar las confrontaciones, pues se puede provocar una reacción catastrófica.

b) *De psicoestimulación*

Otro grupo de tratamiento que sigue un modelo específico son los de psicoestimulación cognitiva y ambiental.

Los modelos cognitivos que proponen Allen (1989); Levy, (1986); McDonald, (1986), entre otros, tienen en común el establecer estrategias individuales a partir del nivel de deterioro del paciente. Se sustentan sobre la base de que es posible conseguir respuestas optimizadas si se parte del nivel deficiente de cada paciente y persiguen la prevención de la pérdida funcional; así como el mantenimiento de las habilidades residuales y de las actividades de la vida diaria o recuperación de las olvidadas (Weintraub y cols., 1982; Skurla, 1988).

También hay que mencionar los programas para entrenar funciones cognitivas concretas realizadas con ordenadores como los de Zemke (1988),

terapias de reminiscencia como la de Habib y cols., (1991), y rehabilitación de la memoria como la de Israel, (1985); Lapp, (1987).

- *Terapia de Orientación a la Realidad (ROT)*

El tratamiento de psicoestimulación más utilizado en Europa y en EE.UU. es la Terapia de Orientación a la Realidad (ROT) desarrollada por Folsom (1968), en EE.UU. y modificada más recientemente por Holden y col., (1982), en Edimburgo (Gran Bretaña).

La repetición y sistematización de órdenes verbales favorece la orientación de las personas con demencia dentro de las instituciones (Drummond, 1978; Harris y col., 1976). Si bien los resultados obtenidos no son exportables fuera del contexto ambiental o ante situaciones no entrenadas, lo que explicaría la dificultad de la utilización de los aprendizajes que tienen este tipo de pacientes (Allen, 1989).

Orientación en la Realidad (OR) es quizá la técnica más desarrollada y evaluada según Holden y col., (1995); Woods y col., (1992). Es un método terapéutico para combatir la confusión, desorientación y la pérdida de memoria mediante la estimulación de los usuarios de este tipo de tratamiento sobre hechos acerca de sí mismos y su entorno.

Entre los objetivos de esta técnica destacan:

- La orientación en la realidad se realiza habitualmente en dos formatos distintos: grupos de orientación en la realidad y a través de una intervención ambiental, que se denomina OR-24 horas. Reducir la ansiedad.
- Mejorar la autoestima teniendo éxito las personas mayores (PM) en diferentes actividades, a modo de reverso del “modelo de fallo” tan típico en la demencia.
- Incrementar la moral de los cuidadores y personal en general: la OR proporciona una forma de trabajar terapéuticamente con personas que

padecen demencia; esto no significa curación, sino más modestamente se presenta la OR como un medio de mejor empleo del activo remanente de la PM y quizás como un enlentecimiento del curso del deterioro.

- Mejorar la orientación y la conducta: la OR entiende que algunos de los déficits de la demencia son reversibles o pueden ser compensados por medio de un nuevo aprendizaje; el propósito central de la OR es ayudar a las PM a mantener o reaprender información, habilidades y comportamientos que son útiles para ellos y asegurar lo mejor posible el continuo aprendizaje de nueva información, que es el fundamento de la orientación.
- Mejorar la calidad de vida: en contraste con las características del cuidado de custodia, se pueden poner en marcha diferentes mecanismos que aumenten la competencia de la persona y su calidad de vida.

La orientación en la realidad se realiza habitualmente en dos formatos complementarios: grupos de OR y a través de intervención ambiental, lo que también se denomina formato de 24 horas:

- Grupos de OR consisten en sesiones grupales estructuradas que se realizan diariamente o varias veces a la semana de manera regular, a la misma hora y en el mismo lugar, con una duración de una hora aproximadamente y en las que se trabajan contenidos estructurados de orientación. Se utilizan una variada gama de actividades y materiales para orientar a la persona en el tiempo y espacio y en su ambiente, así como para estimular cognitivamente trabajando áreas como la memoria, orientación, lenguaje, incluso psicomotricidad fina, etc.
- La OR-24 horas se trabaja a través de cambios ambientales, con indicadores visuales, utilización de noticias, ayudas mnemotécnicas, etc. Además de la continua interacción comunicacional con el personal. En la forma original el grupo de personal ofrecía constantemente información orientadora en cada una de las

interacciones con los residentes. Recientemente se ha modificado la relación entre personal y persona mayor, entrenándose a aquel para tener una posición más reactiva interaccionando únicamente a petición o solicitud del mayor.

Cuadro 16: Actividades y objetivos en Orientación en la Realidad (Leturia Arrazola y col., 2001)

Actividades	Objetivos
Saludo y presentación	Inicio sesión
Orientación temporal, espacial y personal	Orientación a través de información de la fecha, lugar, sala..., de los miembros del grupo presentes, de los que faltan, etc.
Actividad lúdica	Mejora de la psicomotricidad, lenguaje-expresión, comprensión, comunicación, memoria, utilización de los sentidos, etc.
Repaso de información básica	Mediante información relevante facilitar que la memoricen, retengan, etc.
Despedida	Creación de rutinas

El formato grupal de la OR se trabaja en grupos según niveles de deterioro cognitivo, nivel de comunicación y autonomía funcional. Estímulos y tareas que se utilizan en grupos de nivel básico y avanzado.

Cuadro 17: Actividades en los diferentes niveles de la orientación en la realidad (Leturia Arrazola y col., 2001)

<i>Grupo Básico</i>	<i>Grupo Estándar y Avanzado</i>
- Presentaciones: estrechase la mano, letras grandes, ...	- “Entonces y ahora” fotografías personales, libros temáticos, ...
- Mapas-calendarios grandes.	- Periódicos viejos y actuales: acontecimientos importantes.
- Cuadernos personales; sirven de registro al que referirse como orientación.	- Recetas culinarias: platos tradicionales, ingredientes.
- Tarjetas grandes para apuntar información relevante; día, cumpleaños,...	- Moda.
- Flores y objetos de temporada.	- Medios de transporte.
- Comidas, bebidas, probar, degustar.	- Arte, pintura, dibujo, ...
- Collages, selección de fotografías.	- Monedas: valores actuales, ...
- Tarjetas ilustradas.	- Fiestas señaladas, testimonios gráficos.
	- Pueblos, montañas, ...
	- Religión, deportes, artistas,...
	- Tacto: caliente-frío, suave-duro, seco-húmedo...
	- Acontecimientos nacionales e internacionales.
	- Juegos de palabras, números, imágenes, crear o rellenar palabras...
	- Juegos de cartas, puzzles.

- Escenificaciones, debates,...

En general existen una serie de pautas generales para guiar las sesiones de orientación en la realidad, que se sintetizan a continuación:

- Las sesiones se deben de realizar en lugares con un ambiente adecuado que faciliten la motivación y la socialización.
- Se debe de estimular a los miembros del grupo de manera constante para mantener el interés y la cooperación.
- Se debe de dar información repetidas veces pero de manera variada.
- Se utilizará el refuerzo positivo para aumentar el aprendizaje.
- No debe infantilizarse a los miembros del grupo.
- Se recomienda llamar a las personas por su nombre.
- Los signos de autoridad (batas, uniformes...) no favorecen las relaciones.
- La rigidez retarda el aprendizaje. El terapeuta debe de estar siempre atento a los cambios en las necesidades y aprendizajes realizados por el individuo.
- Las relaciones sociales e interpersonales son importantes en el proceso de rehabilitación.
- Se utilizará siempre que sea posible la estimulación sensorial, para aumentar los aprendizajes.
- Deben formularse objetivos realistas y adecuados al nivel de los usuarios.
- La imaginación del terapeuta y su capacidad de situarse dentro del grupo de manera cercana a los miembros del mismo, facilita el aprendizaje.

- Se prestará especial atención a la memoria a largo plazo en un primer momento. Para las personas que tienen actualmente entre 60 y 90 años, las situaciones vividas entre 1920 y 1950, son las que probablemente recuerden mejor. El discutir cuestiones relativas a esos años facilita el éxito de la participación del individuo.

En cuanto a la eficacia de la OR Holden y col., (1995) identificaron 21 estudios, que comparaban el tratamiento de OR con otras alternativas de intervención. A pesar de la diversidad de los estudios analizados, se encontraron resumidamente las siguientes conclusiones: a) aumento a través de sesiones de OR de puntuaciones en orientación verbal, en comparación con grupos de control, solamente uno de los estudios es el realizado por Williams y cols., (1987) atribuyó cambios cognitivos a la OR-24 horas; b) los cambios conductuales y funcionales son menores que los cambios a nivel cognitivo en la mayor parte de los estudios analizados según Woods, (1996).

- *Terapia Ocupacional*

El enfoque de trabajo de la terapia ocupacional propone una metodología de actuación, más que un método terapéutico, en el que la intervención se realiza mediante la utilización de numerosas técnicas de tratamiento para los déficits funcionales que acompañan a las demencias y otros trastornos cognitivos, adaptándose en todo momento al nivel cognitivo del paciente. Las actividades, base fundamental de la terapia ocupacional, se analizan con el fin de ajustarlas a las capacidades de la persona dentro de su vida diaria, de sus intereses y de sus interacciones sociales (Durante y col., 1998). El terapeuta ocupacional debe valorar qué clase de asistencia es necesaria para obtener las mejores respuestas. Así las adaptaciones se realizan de acuerdo con el nivel cognitivo, las necesidades y los deseos de cada individuo, con el objetivo de mejorar la capacidad funcional y promover la autoestima, la dignidad y la autonomía (Durante y col., 1996).

- *Actividades de la Vida Diaria (AVD)*

Los programas de intervención para la rehabilitación y mantenimiento de las actividades de la vida diaria pueden utilizar también diversas estrategias de psicoestimulación mediante el uso del refuerzo o el desarrollo de estrategias de memoria de procedimiento. La repetición de ciertas tareas puede facilitar, no sólo su mantenimiento sino la aparición de capacidades cognitivas que habían estado olvidadas por el desuso, que no perdidas.

Las actividades de la vida diaria (AVD) hacen referencia a las habilidades de cuidado personal y relación con el entorno más inmediato, siendo de especial importancia para la salud y el bienestar de los mayores, especialmente en los contextos residenciales debido a la elevada frecuencia de problemas de dependencia (Leturia y col., 2001).

Diferentes estudios llevados a cabo por Baltes y col., (1976); Baltes y cols., (1980); Baltes y col., (1990), demuestran efectos negativos de la sobreprotección y consecuente deprivación que se da en algunos centros residenciales, así como la influencia del comportamiento de los cuidadores y entorno que presta apoyo social inmediato y consistente a la conducta de dependencia del autocuidado, complementándose además con el refuerzo negativo al evitarse así las posibles consecuencias de su realización independiente (dolor, fatiga, etc.). Así se puede estar reforzando conductas dependientes, sin que esto signifique la existencia de una falta de competencia real del residente. Además las conductas independientes raramente son seguidas de refuerzo por el entorno social, manteniéndose no obstante una frecuencia de ocurrencia relativamente elevada por estar reguladas por encadenamiento, autocontrol y autorrefuerzo no ligados al refuerzo externo. Este modelo operante ha servido a los autores para afirmar que el entorno institucional no sería un entorno de incapacidad prevalente, sino un mundo en el que las distintas conductas, especialmente las dependientes, sirven para afianzar contingencias como por ejemplo el contacto social.

La metodología del análisis funcional permite analizar y comprender los comportamientos de los sujetos desde una perspectiva de la competencia y desde la idea de plasticidad y capacidad de aprendizaje de estas personas mayores (Baltes y col., 1990). En este análisis funcional debemos considerar la importancia

de las variables orgánicas del tipo déficits sensoriales y cognitivos, así como el repertorio de respuestas disponible.

Así podemos acercarnos a los déficits conductuales en AVD debiendo determinar si se dan por una falta de habilidades o capacidades para implementar las conductas objeto de estudio o, si más bien, existiendo estas habilidades o respuestas en el repertorio conductual del sujeto, no se implementan por falta de estímulos discriminativos y reforzantes de esa respuesta. Las técnicas a aplicar difieren según sea esta realidad, teniendo que implementar programas específicos en cada caso. En el primer caso se trabajará para compensar las discapacidades y entrenar habilidades nuevas, así como establecer los medios necesarios a nivel estimular para esa compensación, a través de ayudas físicas, como antideslizantes, barras, mejora de la accesibilidad, etc., mientras que en el segundo caso será necesario disponer los estímulos discriminativos y reforzantes que estimulen la aparición de la respuesta deseada, a través del ensayo y refuerzo, incitadores, moldeado, refuerzo social y tiempo fuera, retirada del refuerzo social ante respuestas inadecuadas que disminuyan los riesgos que puedan inhibir su implementación, y tras la misma se refuerce de manera contingente.

Si nos centramos en las actividades de la vida diaria (AVD) básicas, las técnicas más implementadas en relación a las conductas alimentarias son, cuando la habilidad esta presente pero no se implementa: los incitadores verbales, las instrucciones, el modelado, así como el control de estímulos y el refuerzo positivo de los acercamientos a la conducta deseada. Risley y col., (1978) lograron una mejora en autonomía en la conducta alimentaria combinando incitación, ayuda física para sucesivas aproximaciones junto con refuerzo positivo en forma de alabanza y comida de manera contingente. Geiger y col., (1974) refieren mejoría en las conductas de alimentación del 12 al 84% utilizando refuerzo positivo.

Antes de implementar estos programas se debe realizar una correcta valoración sobre la existencia o no de determinantes físicos tipo artritis, déficits sensoriales, temblor, etc.

En algunos casos, aquellos en que no existe la habilidad, el programa debe empezar con una guía manual, sujetando la mano del residente alrededor del cubierto hasta acercar la comida a la boca, reduciendo posteriormente la cantidad

de ayuda, sujetando progresivamente del codo, del hombro, etc. y reforzando positivamente los progresivos acercamientos a la conducta deseada (Carstensen y col., 1991).

En los casos en que el problema no es un déficit conductual sino una conducta inapropiada, como quitar comida a otros, tirarla al suelo, comer demasiado deprisa, etc. se deben utilizar técnicas como el control de estímulos y el tiempo fuera. Así, Baltés y col., (1976) utilizaron control de estímulos, refuerzo inmediato y tiempo-fuera para el rechazo de la comida y para las conductas inapropiadas como arrojar comida al suelo. Hussian y col., (1985) sugieren la conveniencia de instaurar y reforzar conductas incompatibles a la conducta problema y su utilidad en estos casos.

En cuanto a las conductas de ambulación este déficit conductual puede estar motivado por múltiples factores como las limitaciones físicas, influencia ambiental, falta de estímulos y refuerzo, y/o combinación de ambas (Leturia y col., 2001). Los incitadores y estimulación discriminativa, el refuerzo social a través de la alabanza y conversación, así como el control estimular y la intervención ambiental a través de la mejora de la iluminación, eliminación de barreras y mejora de accesibilidad, disposición del mobiliario, estímulos de orientación propios de las técnicas de orientación en la realidad, y fundamentalmente el refuerzo del personal son los elementos y técnicas a implementar preferentemente para fomentar la ambulación de los residentes. Diferentes estudios realizados por McDonald y col., (1974); Sachs, (1975), exponen el aumento en la cantidad de ambulación lograda a través de estas técnicas. Burgio, (1986) se centraron en lograr un mayor grado de independencia al andar, con resultados igualmente positivos en la autonomía de los sujetos.

Destacar la importancia de la utilización de la desensibilización sistemática en aquellos casos en los que se da un miedo o fobia a andar y a caerse (Patterson y col., 1980). El entrenamiento en técnicas y práctica en relajación, estableciendo unos pasos de situaciones de menor a mayor ansiedad en los que se ayuda a afrontar progresivamente es una de las técnicas efectivas en este problema, habitual en centros residenciales.

En relación a la higiene y vestido etc. Rinke y col., (1978) restablecieron el baño autónomo en seis residentes utilizando refuerzo positivo en forma de alabanza, retroalimentación visual, y comida, con lo que lograban una mejor ejecución en las diferentes conductas a realizar en el mismo, desnudarse, mojarse, enjabonarse, secarse y vestirse. Sachs (1975) utilizó modelado y refuerzo para mejorar la higiene bucal de tres residentes. El control de estímulos sería necesario en los casos en que existe un deterioro de memoria cuando las instrucciones pueden no ser suficientes (Hussian y col., 1985).

Es importante a la hora de aplicar estas técnicas seguir los siguientes pasos. La meta debe ser dividida en pequeños pasos a realizar, para maximizar el control de estímulos conviene realizar este entrenamiento siempre a la misma hora, en el mismo lugar y con los mismos materiales; inicialmente se debe reforzar cada paso realizado correctamente en la cadena conductual necesaria para llegar a completar la conducta meta y progresivamente se debe ir reduciendo hasta que se realice la conducta meta.

Para la incontinencia urinaria, es importante una adecuada valoración conductual de las causas y proceso de mantenimiento del trastorno, pudiéndose diferenciar los siguientes tipos de incontinencia: la incontinencia de urgencia, la de esfuerzo, por rebosamiento y la funcional que requerirán tratamiento diferente (Burgio y col., 1990).

La intervención en unos casos (incontinencia de urgencia) ira encaminada a formar hábitos de evacuación regular, en otros (incontinencia de esfuerzo) se entrena en el ejercicio de los músculos pélvicos, o las causas colaterales como el estreñimiento (el 55% de los residentes con estreñimiento analizados por Van Nostrand y cols. (1979) padecían incontinencia, o cuando la causa es psicógena puede tenerse en cuenta la utilidad del placebo. La incontinencia funcional resultante de la incapacidad o negligencia para utilizar el retrete de forma adecuada puede venir determinada por déficits de movilidad, del estado mental, de la motivación o por barreras ambientales. Ouslander y cols., (1982) describen esta situación en un estudio en el que un 85% de los 290 residentes analizados tenían graves dificultades para moverse permaneciendo en silla o encamados. Puede darse la situación en la que, aún reconociendo la sensación de plenitud vesical las

personas sean incapaces de posponer la micción hasta que se les atienda. El resultado dependerá por tanto de las habilidades de aseo, y de la disponibilidad de personal para una ayuda regular, y para responder a las demandas del sujeto.

Los mismos autores encontraron relación importante del deterioro cognitivo evaluado con el SPMSQ de Pfeiffer con la incontinencia, incluso entre la gravedad del deterioro y el grado de la misma.

Uno de los métodos más frecuentemente utilizados son los horarios de evacuación temporal para la formación del hábito. Se establece así una rutina para evacuar cada 2 ó 4 horas este presente o no la sensación de evacuación. Se complementa con un control riguroso de la ingesta y de la medicación. El objetivo por tanto, no es modificar la función vesical sino mantener al paciente seco. Este tratamiento puede desarrollarse con carácter individualizado ajustado a los tiempos de cada uno, alargándolos o acortándolos según evolucione el control (Clay, 1980).

Hussian (1981) estableció un programa de modificación de conducta para eliminar la incontinencia en un contexto residencial consistente en la observación de los sujetos escogidos para analizar los “accidentes” urinarios basales. Según este programa el personal debía seguir sistemáticamente unas pautas de actuación, son las siguientes:

- Por la mañana ayudar al residente a ir al WC durante los 15 minutos después de despertar. Si no orina acompañarle cada 30 minutos.
- Ofrecer ayuda al anciano para ir al WC cada hora. Elogiarle si acepta el ofrecimiento y acompañarle de inmediato al WC.
- Elogiar al anciano cada vez que orine, informarle si no se ha producido micción.
- Si el residente no ha orinado pasadas 4 horas acompañarle cada 30 minutos.
- Después de un accidente acompañarle cada 15 minutos al WC.

- Después de cada visita al WC comprobar si su ropa esta mojada una hora más tarde. Elogiarle si esta seca o informarle si esta mojada.

Es importante seguir estrictamente el programa para lograr su eficacia. El grado de éxito fue importante.

El reentrenamiento vesical, a diferencia de la formación de hábitos, sí busca un patrón de evacuación más normalizado, y menos dependiente de unas pautas horarias, buscando lograr un patrón fisiológico propio (Frewer, 1980).

Es importante, además, una adecuada valoración de las consecuencias de este problema que, en muchas ocasiones, limita e inhibe al sujeto para la actividad social de manera muy relevante para evitar las embarazosas situaciones que puede suponer. Especialmente importante es su impacto en la autoestima del sujeto. También puede darse la incontinencia como conducta manipulativa con el propósito de llamar la atención o como resultado de la indiferencia a las consecuencias sociales de mojar la ropa. Puede ser por otro lado que como hemos dicho en general en la dependencia, pueda suponer una mayor atención y refuerzo social que la propia continencia.

Existen programas multimodales de tratamiento en las AVD entre los que destacan el Programa Gerontológico del Florida Mental Health Institute, (Patterson y col., 1982), que se complementa con módulos de habilidades sociales, manejo de información personal y autoestima, el Programa de cuidado personal del Center for Independent Living de Nueva York, (Inkster, 1977). Estos programas generalmente incluyen técnicas de instrucciones, modelado, ensayo y práctica de habilidades, feedback, moldeado y encadenamiento. Además existen otros programas centrados en el entrenamiento del personal cuidador (Fernández-Ballesteros y cols., 1990).

- *Terapia de Reminiscencia*

La terapia de reminiscencia provocada y controlada se caracteriza por la elicitación de las experiencias y vivencias del paciente, llevar a la consciencia su historia personal a través de recuerdos, a fin de mejorar la memoria, y estimular la

conversación. La utilización de material audiovisual, películas, fotografías, utensilios, atuendos, etc., facilita el recuerdo y conduce a los pacientes a hablar y comunicarse entre ellos, animando recuerdos que yacían en el olvido. A través del recuerdo se facilita la comunicación, ayudando a emerger de la actitud autista en la que muchos pacientes quedan sumidos. Se facilita la expresión, la verbalización de sensaciones, recuerdos y emociones que pueden ser elicitados como consecuencia de la utilización de estímulos facilitadores.

El uso de eventos pasados a fin de establecer un punto de contacto e interés con las personas con deterioro cognitivo, ha sido utilizado en sesiones de OR, pero el propio interés de este tipo de técnicas han hecho, que las mismas se desarrollen a modo de intervención propia. Este tipo de intervención ha sido utilizado tanto en formato individual, como grupal. El uso de fotografías, música, archivos de recuerdos, vídeos, periódicos, etc. son algunos de los medios utilizados para esta actividad.

Thornton y col., (1987); Woods y col., (1995), en sendas revisiones sobre este tipo de intervenciones analizan cambios a nivel cognitivo y conductual en PM que participan en este tipo de intervención, así como mejora en los niveles de depresión. Baines y cols., (1987) en un trabajo sobre reminiscencia en residencias de ancianos observaron efectos positivos de la misma a nivel cognitivo y conductual, así como un aumento de interacción entre los staffs y las PM. Así mismo relatan que los sujetos que acuden a OR y grupos de reminiscencia obtienen mejores puntuaciones en estos ámbitos. Gibson (1994) en un meta-análisis de diferentes estudios sobre reminiscencia, concluye una disminución de conducta disruptiva en personas con deterioro cognitivo, a los que se les ha aplicado este tipo de intervención.

Diferentes disquisiciones teóricas desde 1963, han llevado a diferentes proposiciones y clasificaciones de lo que es la reminiscencia. En un primer momento, Coleman (1974) sugirió la existencia de tres tipos diferente de reminiscencia:

- Reminiscencia simple: En la que el recuerdo del pasado provee una fuente de fortaleza y autoestima personal en el presente.

- Reminiscencia informativa: Donde el recuerdo de hechos pasados se usa como un camino para la adquisición y el recuerdo de contenidos.
- Historia de vida: Donde el análisis de las memorias de los sujetos pueden ayudar a integrar una imagen apropiada de uno mismo cara a la muerte.

Otros autores como Watt y col., (1991) han discrepado de una visión de la reminiscencia como un constructo unidimensional que asume una relación simple y lineal entre la reminiscencia y el bienestar. Estos autores sugieren la necesidad de conceptualizar la reminiscencia como un constructo multidimensional donde cada dimensión está relacionada con una única función psicológica. Watt y col., (1991) propusieron una taxonomía en la que incluyen seis nuevos tipos de reminiscencias.

- 1) Integrativa: La que pretende como función principal dar un sentido a la relación de la persona con su pasado.
- 2) Instrumental: La que aprovecha las experiencias vividas por el sujeto para la resolución y el afrontamiento de problemas actuales.
- 3) Trasmisora: En la que la persona que realiza la reminiscencia transmite a una generación más joven, algunos de los conocimientos y valores perdurables en el tiempo que el adquirió.
- 4) Narrativa: Se define como la descripción de hechos pasados, con el objeto de adquirir información biográfica, así como por el placer de narrarlos.
- 5) Evasiva: En la que se utiliza la fantasía de algunos recuerdos, para poder “escapar” de la situación actual en la que se encuentra el individuo.
- 6) Obsesiva: En la que se observan ciertos problemas individuales para integrar situaciones problemáticas pasadas.

Las actividades que pueden utilizarse en grupos de reminiscencia son diversas, incluyendo discusión de temas del pasado, excursiones a lugares conocidos, estimulación sensorial, etc.

Actividades en reminiscencia

- Conversación sobre hechos pasados: la escuela, los primeros trabajos, etc.
- Técnicas de dramatización: sobre situaciones pasadas comunes.
- Actividades de dibujo, pintura y collage, donde las personas representan “sus memorias” a través de diversos materiales.
- Manipulación de objetos: referentes a situaciones de la vida cotidiana, colecciones que realizaron, etc.
- Elaboración de listas: es particularmente grata para muchas personas, realizar la lista de la compra, la lista de materiales necesarios para arreglar un electrodoméstico, un enchufe, etc.
- Visualización de mapas: recordar a través de mapas de diferentes épocas (previamente adaptados) la evolución de las ciudades donde han vivido, recordar hechos sobre el mundo o países en determinadas épocas que ellos conocieron, etc.
- Utilización de música y sonidos, especialmente de la niñez y juventud de los sujetos.
- Excursiones a lugares conocidos anteriormente.
- Actividades como cocinar, jardinería, seguir instrucciones para la realización de una actividad.
- Conversación entre “entonces y ahora”: contrastes entre situaciones pasadas y actuales, versiones antiguas y actuales de cualquier objeto, etc.
- Repaso de proverbios, refranes, dichos, monólogos, rimas, himnos, oraciones, etc., que son parte del repertorio de las personas.

-
- Estimulación sensorial: el gusto, el tacto y el olfato para recordar situaciones pasadas.
 - Revisión de fotografías antiguas de los sujetos, de las ciudades...

Algunas pautas a seguir en la aplicación de la técnica y de programas de reminiscencia son:

- La necesidad de que se realice en grupos pequeños (entre 4 y 6 personas) dependiendo del nivel de deterioro de los sujetos y que los mismos tengan niveles similares de habilidades.
- Es necesaria una información lo más exhaustiva posible de la vida de los sujetos incluidos en este tipo de grupos.
- Las sesiones suelen tener una duración de una hora aproximadamente y se pueden realizar descansos durante la duración de cada sesión dependiendo del nivel de atención o necesidad de descanso que experimentan los sujetos.
- Las sesiones se deben de realizar en lugares en los que el sujeto se sienta de manera relajada y confortable, sin interrupciones.
- El realizar actividades diversas suele ayudar a que los sujetos estén más atentos durante la realización de la terapia.
- Necesidad de atender los déficits sensoriales de los sujetos a la hora de decidir las actividades a realizar.
- La función de la reminiscencia no es hacer una clase de historia. El que los hechos que se cuentan sean ciertos o no, no debe de influir en el desarrollo de la sesión. Es aconsejable que las sesiones giren en torno a un tema principal (niñez, escuela, primer trabajo...) y que de él se deriven actividades e incluso se trabaje algún tema asociado.

Diversos autores han elaborado y desarrollado distintos programas para el entrenamiento de la memoria, si bien la mayoría de estos programas han sido

utilizados con personas mayores no demenciadas, muchas de las estrategias de estos programas pueden ser utilizadas también en personas que padecen demencia. En estos tratamientos se pretende estimular, mediante el entrenamiento y la realización de diversos ejercicios, la concentración, el lenguaje, la capacidad de memorización o aprendizaje, la reproducción o denominación y la formulación o desarrollo de la capacidad de formular o resolver problemas y expresarlos verbalmente. Existen múltiples técnicas y ejercicios de aprendizaje, así como estrategias mnemotécnicas, para mejorar el registro, el almacenamiento y la recuperación de la información como la visualización, la categorización, el método de la cadena, el agrupamiento y las palabras gancho, así como la atención voluntaria, la estructuración intelectual y organización de la información, las referencias espaciales, las técnicas asociativas o la repetición entre otras.

En España, autores como Fernández-Ballesteros y cols., (1992); Montejo y cols., (1997) han aplicado programas de entrenamiento de memoria de este tipo. Así, Montejo y cols., (1997) han elaborado un programa de memoria, en la Unidad de Memoria del Ayuntamiento de Madrid (UMAM), con los objetivos principales de mejorar la calidad de vida, mantener la capacidad funcional y conseguir la autonomía y la independencia de los sujetos mayores de 65 años con trastornos de memoria. Su programa de entrenamiento pretende compensar y disminuir tales déficits mnésicos mediante la aplicación de diversos módulos de tratamiento, estimulando diversos procesos cognitivos (atención, concentración, percepción, lenguaje...), enseñando estrategias específicas de memoria (visualización, asociación, organización, categorización, repetición, elaboración semántica); y, a su vez, aportando conocimientos sobre conceptos de memoria y la aplicación a la vida diaria de los conocimientos y las estrategias aprendidas y practicadas en las sesiones.

El entrenamiento de reparación de las habilidades cognitivas es una de las intervenciones destinadas a proveer el condicionamiento cognitivo que permita el mantenimiento de las habilidades funcionales de personas demenciadas actuando sobre los trastornos perceptivos, amnésicos y del lenguaje (Beck y cols., 1988).

La remotivación es una técnica utilizada con pacientes retraídos o confusos, con alteraciones cognitivas y afectivas, consiguiendo que muestre

mayor interés por su entorno y estimulando las habilidades del paciente para relacionarse y comunicarse con otras personas (Durante y col., 1998).

- *Rehabilitación Cognitiva Informatizada*

Existen además diversos tratamientos de rehabilitación y entrenamiento de las funciones cognitivas informatizados, realizados con ordenadores. Cabe citar el programa Grador, que ha sido desarrollado en España, y por lo tanto se encuentra adaptado desde el inicio a nuestro entorno cultural. Éste es un programa, tanto de evaluación como de rehabilitación, que se basa en el método clásico de estimulación, consistente básicamente en la aplicación sistemática y reiterada de ejercicios y pruebas seleccionadas por el terapeuta, según el nivel de dificultad necesario, que se dirigen a solucionar la deficiencia y que tiene la ventaja de efectuar simultáneamente una evaluación neuropsicológica con lo que se puede conocer la progresión del paciente en el tiempo. Fundación Intrás (1999). Este programa emite refuerzos positivos y negativos según corresponda, tratando en todo momento de evitar que el paciente se sienta frustrado en sus respuestas y motivando al paciente a continuar con las pruebas, así como a mantener unos niveles de atención suficientes.

Recientemente, se han desarrollado diversos materiales específicos que han venido a llenar el inmenso vacío existente en nuestro país, como la caja de Peña-Casanova “Activemos la mente”, patrocinada por la Fundación La Caixa; o la publicación de la Fundación ACE, “Volver a empezar”, que desarrolla el Programa de Psicoestimulación Integral (PPI) en lo que se refiere al taller de estimulación cognitiva, sirviendo de pauta y modelo para la elaboración de ejercicios prácticos para familiares y especialmente para aquellos profesionales dedicados a este menester (Tárraga y cols., 1999).

El uso de las nuevas tecnologías como instrumentos de intervención en programas de psicoestimulación está centralizado en dos vías:

1. Tecnologías de la información y la Comunicación (TIC)

El acceso a Internet constituye hoy en día un importante medio para conocer diferentes servicios, y entre ellos destacan el acceso a las distintas redes de información y formación que se han creado, dedicadas a los profesionales de la salud y también a los usuarios finales.

Con respecto a la formación, existen ya varios cursos ON LINE que permiten la especialización en temas de neuropsicología y evaluación y rehabilitación.

En cuanto a la información, se debe destacar, como ejemplo, la Red Multimedia de Asistencia Geriátrica, que pone en contacto a profesionales y centros y la posibilidad de acceder a casos clínicos, diagnósticos, conferencias, etc., mediante sistema de RDSI (Fernández de Villalta y cols., 2000). Por otro lado, la red Gerianet (<http://www.gerianet.org>) es un ejemplo de la adecuación de un grupo de centros psicogeriátricos para estar actualizado en recursos asistenciales en Geriátrica contando con recursos como documentación especializada, normas de actuación, etc. O la cada vez mayor presencia de observatorios que ayudan al profesional en la selección de información más adecuada a sus necesidades como el Observatorio sobre Nuevas Tecnologías para la discapacidad y la Tercera Edad (<http://intras.es/observatorio>) que se presenta como un lugar de encuentro entre profesionales interesados en compartir conocimientos y estar actualizados para mejorar la calidad de vida del paciente.

Además, las tecnologías de la información y comunicación han permitido el establecimiento de tratamientos de psicoestimulación vía telemática (<http://www.intras.es/telegradior.html>) destinado a grupos poblacionales cuyo lugar de residencia está lejos de las grandes zonas urbanas donde se concentran los recursos asistenciales.

2. Tecnologías de Ayuda (Assistive Technology)

Sin duda alguna, los nuevos campos de conocimiento apoyados por las nuevas tecnologías están ofreciendo instrumentos de ayuda a los profesionales, y específicamente dentro del campo de la salud. En esta línea, los desarrollos

generados con el uso de ordenadores dirigidos hacia investigaciones en temas de rehabilitación neuropsicológica, se diversifican hacia dos direcciones.

Por un lado, los estudios realizados en Realidad Virtual (RV), dentro del campo de la neuropsicología. Rizzo y col., (1998) del Alzheimer's Disease Research Center de la Universidad de Southern en California considera que la Realidad Virtual servirá para revolucionar el estudio de las relaciones entre cerebro y conducta y presentar opciones de tratamientos que son inviables con los métodos tradicionales (Rizzo y col., 1998). El potencial que ofrece la RV es la posibilidad de crear entornos de entrenamiento con un control preciso de estímulos complejos y con una mayor validez ecológica, la cual siempre ha sido criticada con otro tipo de técnicas empleadas en la rehabilitación. Permitirá entonces crear entornos contextuales similares a los de la vida real donde los usuarios desarrollen una serie de tareas que permitan luego la generalización o transferencia a su propio entorno (Kozak y cols., 1993). En consecuencia, favorecerán la generalización de la rehabilitación.

Habitualmente, las experiencias llevadas a cabo desde la tecnología de RV dentro del campo de la rehabilitación neuropsicológica y dirigida a personas mayores con demencia, esta basada en tratamientos centrados en el contexto que permiten compensar las pérdidas cognitivas y funcionales de este colectivo. De esta forma, desde la RV se trabajan tanto aspectos de habilidades instrumentales de la vida diaria (AIVD), como aspectos cognitivos. Es precisamente en los tratamientos de intervención destinados a potenciar el aprendizaje de habilidades para desenvolverse en las actividades de la vida diaria donde se cree que la RV permitirá un mayor desarrollo.

Sin embargo, y en la actualidad, los proyectos existentes dentro de la RV dedicada a población mayor necesitarán de mayor tiempo de estudio ya que existen varios aspectos que se han de solventar, entre los que se podrían destacar:

- El llamado "cybersickness" (Kolasinski, 1995). Se trata de una enfermedad provocada por la "inmersión" en un entorno virtual, e incluye síntomas como náuseas, vómitos, ataxia y vértigos, sobre todo en aquellas personas que tienen algún problema neurológico, especialmente personas

con problemas de equilibrio y orientación, siendo la población geriátrica, precisamente la que más problemas plantea.

- Los elevados precios que implica disponer de un sistema completo de RV (estación de trabajo, gafas, traje o guante y software, están entre 7.000.000 pts. y 185.000.000 pts., que hace actualmente, inviable su presencia en los centros de rehabilitación (Blackburn, 1996).

Por otra parte, dentro de las Tecnologías de Ayuda viables, destacan algunos programas informáticos especialmente diseñados para la rehabilitación de funciones cognitivas de aquellos colectivos que presentan déficits en estos aspectos. Entre ellos, el REHACOM (<http://www.schuhfried.co.at/e/rehacom/>) un software diseñado en Alemania y preparado para la rehabilitación de déficits cognitivos de personas con daño cerebral. Contiene 16 ejercicios cognitivos con distintos niveles de dificultad. Las funciones cognitivas que trabaja son atención, memoria, coordinación viso-motora y razonamiento lógico. Requiere un panel especial para interactuar con el programa y emitir las respuestas a cada prueba cognitiva planteada al usuario. Otro software es el VIENNA TEST SYSTEM (TEA, 2000) que incluye un conjunto de pruebas para rehabilitación sobre atención, vigilancia, memoria, coordinación manual y tiempos de reacción. Necesita también un interface especial, consistente en un panel con distintos mandos para la ejecución de las tareas. Destacar también, el THINKABLE/DOS diseñado para establecer una terapia de rehabilitación de la memoria (Giaquinto y col., 1992). Dicha terapia incluye la realización de una serie de ejercicios que permite el entrenamiento de aspectos atencionales, discriminación visual y memoria visual a corto plazo. El programa permite la modificación de algunas variables para el establecimiento de diferentes niveles de dificultad: duración de los estímulos, tiempo interestimular, número de estímulos y presencia de distractores. Está destinado a personas con déficit y/o deterioro cognitivo. Por último, el PSS COGREHAB, un sistema de rehabilitación cognitiva diseñado en Estados Unidos (Chen y cols., 1997). Dispone de ocho bloques de programas diferenciados que incluyen en conjunto 74 ejercicios de terapia cognitiva sobre atención, memoria, percepción y resolución de problemas.

Hay que tener en cuenta que en la rehabilitación neuropsicológica, se observa que al plantear la realización de un programa informático de rehabilitación de la persona con deterioro cognitivo siempre surgen una serie de problemas y dificultades que se han de tener en cuenta para que puedan resultar eficaces. Es decir, se requiere una solución para poder extender este tipo de educación para que se mejoren las capacidades cognitivas de estas personas tanto en funcionamiento como en contenido. Para ello se deberán cumplir los siguientes requisitos, si se pretende que tenga utilidad clínica (Franco y col., 1998):

- Ser flexible: apta para un número importante de usuarios.
- Dinámica: que permita incorporar nuevos avances y posibilidades constantemente.
- Sencilla: que pueda ser empleada por cualquier usuario sin la intervención diaria de un especialista. No precise un conocimiento especializado para poder ser aplicada.
- Económica: accesible económicamente a un gran número de usuarios. Hay que significar, que los sujetos con deterioro cognitivo pierden el trabajo y con ello gran capacidad económica, con lo que es preciso proponer soluciones baratas. De nada sirve una buenísima solución que por su coste o necesidad de prestaciones asociadas sea prácticamente inaccesible para la mayor parte de los potenciales usuarios. Este aspecto es relevante tanto para el coste del sistema propiamente dicho como para el material que posibilite su empleo.
- Fácilmente disponible: que pueda ser empleada tanto en localidades pequeñas como grandes y que no establezca diferencias entre regiones o áreas de población más o menos desarrolladas.
- Útil: para los objetivos terapéuticos que se pretenden, es decir, detengan la progresión del deterioro cognitivo y permita la recuperación de las funciones cerebrales superiores.

Ante la necesidad de establecer un tratamiento global del proceso, que traspasara la atención meramente socioasistencial, se diseñó un programa que

reuniese diferentes técnicas de estimulación cognitiva, motora y psicoafectiva a fin de dar respuesta a la plena problemática de la demencia, favoreciendo y potenciando, a la vez, el tratamiento farmacológico que recibieran y aceptara el reto de la reeducación del enfermo con demencia.

- *Programa de Psicoestimulación Integral (PPI)*

El Programa de Psicoestimulación Integral (PPI) (Tárraga, 1991) es una estrategia terapéutica fundamentada en la neuroplasticidad cerebral y basada en la neuropsicología cognitiva, la terapia de modificación de conducta y el estado biopsicosocial de la persona con demencia, con el fin de mejorar o enlentecer el proceso clínico evolutivo a corto y medio plazo.

Utiliza el término “programa” ya que se establecen unas pautas de actuación global para cada enfermo, en relación con su estado clínico y características personales premórbidas, previa historia personal y familiar, evaluación clínica y neuropsicológica. El término “psicoestimulación” tiene su razón de ser en base de las intervenciones terapéuticas que, implícita o explícitamente, persigue la neuropsicología mediante la estimulación y rehabilitación de las funciones cognitivas. Finalmente, el calificativo “integral” viene justificado por la atención global al paciente y su entorno familiar. Esto es, integral, tanto en sus déficits como en sus excesos, como integrador en su ecosistema, en el entorno familiar y social, entendiendo que toda enfermedad tiene una raíz biológica, social y cultural.

El PPI se aplica desde el año 1991 en el centro de día terapéutico Alzheimer Centre Educativo de Barcelona. El protocolo terapéutico consta de diagnóstico neurológico y neuropsicológico más entrevista familiar, con el fin de elaborar la historia e informe social del paciente. Con los resultados de la exploración neuropsicológica, más los datos de la anamnesis, se prepara un programa específico individualizado para la psicoestimulación de las funciones cognitivas que presentan algún déficit o se hallan preservadas.

Principales módulos del Programa de Psicoestimulación Integral

El PPI se compone de distintos módulos de intervención que integran diferentes actividades, individuales y colectivas, en las que se contempla tanto el tipo de demencia como el estado evolutivo funcional que presenta el paciente, así como aquellas intervenciones que se dirigen al propio cuidador.

A modo de orientación, se desarrollan, brevemente, algunos de estos módulos como:

- a) Taller de memoria y de actividades instrumentales de la vida diaria.
- b) Taller de psicoestimulación cognitiva.
- c) Taller de kinesiaterapia o del movimiento.
- d) Taller ocupacional

Taller de memoria y de actividades instrumentales de la vida diaria

Dirigido a personas que presentan una pérdida de memoria que disfunciona sus actividades y les discapacita para moverse en su entorno habitual, posibilitándoles el mantenimiento durante el mayor tiempo posible de su autonomía funcional en la vida diaria, ayudándoles a adaptarse a los cambios.

Está destinado a aquellos casos que presenten un déficit cognitivo leve y demencia inicial y leve, que se corresponden a los estadios 3 y 4 de la GDS.

Se organiza en grupos homogéneos, en cuanto al diagnóstico y al grado de deterioro del paciente, de 6-8 personas como máximo y a razón de dos sesiones semanales de una hora y media.

La actividad se distribuye en sesiones que estimulan las funciones cognitivas de acceso a las palabras, la imaginación visual, los conocimientos semánticos adquiridos, la orientación temporo-espacial, la memoria autobiográfica, la memoria actual mediante terapias de orientación de la realidad y actividades que simulan las actividades de la vida diaria, incorporando y

manteniendo rutinas y usando técnicas ecológicas como la utilización de una agenda (actuando como prótesis mnésica).

Taller de psicoestimulación cognitiva. (Tárraga y cols., 1999).

Dirigido a personas con diagnóstico de demencia en estadios 4, 5 ó 6 de la GDS. Este taller está formado por un conjunto de ejercicios grupales e individuales adecuados al grado de deterioro con el objetivo terapéutico de maximizar las capacidades residuales y recuperar y/o mantener las funciones deficitarias.

Se organiza en grupos homogéneos, en cuanto al diagnóstico y al grado de deterioro, de 8-10 personas como máximo y en sesiones diarias de una hora y media, y trabajan las funciones cognitivas de acceso a las palabras, la imaginación visual, los conocimientos semánticos adquiridos, el lenguaje verbal y la lecto-escritura, la orientación temporo-espacial, la memoria autobiográfica, la memoria actual, mediante técnicas de estimulación cognitiva y de orientación a la realidad.

Taller de kinesiterapia o del movimiento

En la demencia se observa una pérdida de la capacidad de coordinar movimiento, de la memoria motriz, de las secuencias motrices habituales, de la estructuración espacio-temporal y de la movilidad en general.

Sus consecuencias, que aparecen a lo largo del curso evolutivo de la enfermedad, son la minimización y rigidez del movimiento; enlentecimiento e inseguridad del gesto; falta de intencionalidad del movimiento; inhibición; pasividad; sedentarismo; oposicionismo e involución de la motricidad.

Este taller contempla los aspectos más característicos de la función motriz en el envejecimiento y en la demencia: disminución de la sensibilidad propioceptiva, visual y vestibular; aumento del tiempo de reacción; enlentecimiento de los reflejos de enderezamiento; disminución del tono y la fuerza muscular; cambios en la marcha; hipotensión ortostática; mayor prevalencia de enfermedades y polifarmacia.

Pueden participar enfermos tanto en estadios leves y moderados como avanzados, incluidos en los estadios 4,5 ó 6 de la GDS, con o sin trastornos del movimiento y en función de las limitaciones osteoarticulares.

Se organiza siempre en grupos homogéneos respecto al diagnóstico, deterioro del paciente, capacidad motriz y actitud participativa grupal, en sesiones diarias de una hora. Es conveniente realizar esta actividad después de una tarea de estimulación cognitiva que requiere concentración, y se recomienda finalizar con una sesión de relajación de corta duración.

Se desarrolla en forma de ejercicios grupales e individuales que faciliten la coordinación, memoria motriz, las secuencias motrices habituales, la estructuración del espacio, la movilidad general y el lenguaje corporal.

Los objetivos están dirigidos a favorecer la consciencia y utilización del yo, a mantener la movilidad intencional dirigida a un objeto, a ilicitir la coordinación mutua de las diversas percepciones y a facilitar reflejos y automatismos... teniendo siempre presente que el lenguaje corporal de las emociones se manifiesta provocando cambios del tono muscular y de la postura y se reconoce por la agitación que produce.

Taller ocupacional

Dos aspectos comunes a los procesos neurodegenerativos son la pérdida de iniciativa y la dificultad para conservar la consigna. Por otra parte, la memoria instrumental se mantiene bastante preservada hasta el estadio GDS 6. Aprovechando la capacidad de imitación que se conserva durante buena parte del proceso evolutivo hasta el GDS, se trata de ofrecer distintas modalidades de trabajos manuales fáciles, cómodos, agradables, divertidos y sobre todo útiles y con sentido, según las habilidades residuales y los intereses premórbidos del enfermo.

3. BASES EXPERIMENTALES

3.1 ENFOQUE FARMACOLÓGICO

Los tratamientos farmacológicos reducen la velocidad del deterioro cognitivo, prolongan la capacidad funcional, pueden retrasar el momento de la institucionalización, reducir la necesidad de atención individualizada y ofrecer importantes beneficios económicos y sociales. Por tanto, los fármacos que potencian la función cognitiva y la capacidad funcional pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes, de sus familiares y de sus cuidadores. Las personas que se encuentran en las primeras fases de la enfermedad podrían beneficiarse especialmente de los tratamientos farmacológicos capaces de retrasar la progresión del deterioro cognitivo y conductual. Una intervención precoz puede prolongar el período de independencia, mientras que una intervención más tardía puede reducir el sufrimiento del paciente y el coste de la atención (Max, 1996).

El perfil del inhibidor de la acetilcolinesterasa ideal para el tratamiento de la EA tendría que ser bien tolerado en las dosis clínicamente efectivas, con mínimos efectos colinérgicos secundarios centrales o periféricos (p. ej., náuseas, vómitos, cefaleas, diarrea, mareos, anorexia, dolor abdominal), sin toxicidad orgánica (p. ej., anomalías en el ECG, elevación de los niveles de las enzimas hepáticas) y administrable a pacientes con enfermedades concurrentes. Teniendo en cuenta la edad avanzada de la mayor parte de los pacientes con EA, cualquier tratamiento administrado durante períodos prolongados debe hallarse libre de acontecimientos adversos cardiovasculares y carecer de interacciones con las medicaciones concomitantes. Sus interacciones farmacológicas deben ser mínimas, ya que muchas personas mayores de 65 años sufren una o varias enfermedades concurrentes por las que han de recibir tratamientos farmacológicos de larga duración. El agente ideal no debe inducir ni exacerbar la disforia, la alteración del estado de ánimo ni las deficiencias de la memoria. Su farmacocinética y la duración de su acción deben ser compatibles con un protocolo de administración sencillo, preferiblemente con la administración oral de una o dos tomas al día.

El agente debe mostrar una eficacia sustancial y reproducible según los criterios aceptados. Su eficacia clínica no sólo debe resultar beneficiosa en la función cognitiva, sino que también debe traducirse en un impacto evidente en la capacidad funcional y, sobre todo debe mejorar la capacidad del paciente para realizar las AVD. Los inhibidores colinérgicos de segunda generación, como el donepezilo, se adaptan a este perfil inhibidor de la AChE.

Las posibilidades farmacológicas en el tratamiento de la EA son muy optimistas. En los últimos años se ha avanzado muchísimo. El primer tratamiento que se desarrolló partía de los conocimientos que teníamos acerca de los cambios que ocurren en la EA en base al déficit colinérgico, este tratamiento era el Cognex o tacrina (Knopman y cols., 1996). La utilidad de este medicamento puede que no fuera tan buena como desearíamos, pero al menos tenía un significado simbólicamente importante para los familiares cuidadores y para la comunidad médica: nos indica que es posible desarrollar un tratamiento.

Tras este descubrimiento inicial, se desarrollaron tratamientos similares. La segunda generación de medicamentos es considerablemente más efectiva y el efecto es más duradero.

Pero a pesar de eso, no es éste el nivel donde se quiere estar. Se pretende llegar al punto en el que podamos aplazar de manera significativa la aparición de los síntomas. Este es el objetivo que se pretende, porque, como describen Tárraga y cols., (1997) el problema más importante para los enfermos y sus familias, el que más les hace sufrir, es la incapacidad de actuar con independencia. El objetivo del tratamiento, tanto si es farmacológico como si es de comportamiento, es mantener la capacidad del individuo para que pueda funcionar unos años más de los que podría hacerlo en caso de no haber tratamiento disponible. Y esta meta empieza a mostrarse prometedora y optimista debido a diversos proyectos en desarrollo.

Lo importante es que a medida que avanzamos en el conocimiento de la enfermedad, las perspectivas para desarrollar un tratamiento son cada vez mejores, y muchas empresas farmacéuticas y de biotecnología están trabajando

con gran dinamismo en estas importantes iniciativas. Esperemos que mejoren estos tratamientos dentro de los próximos cinco a diez años y que hayan aparecido entretanto muchos nuevos enfoques posibles.

Entre las primeras propuestas de Tratamiento Farmacológico dirigidas a los EA se encuentran las que se focalizan en la acción de un único neurotransmisor.

Las investigaciones en esta línea se caracterizaban porque tienen períodos cortos de observación como el llevado a cabo por Davis y cols., (1992) con tacrine durante 6 semanas. En la misma línea se encuentra el de Minthon y cols., (1993) con tacrine y lecithin durante 6 meses; o el de Farlow y cols., (1992) con tacrine 12 semanas; o el de Sano y cols., (1993) con physostigmine durante 6 semanas; o el de Green y cols., (1992) con oxiracetan de 4 a 12 semanas; Sano y cols., (1992) con levocarnitine durante 3 meses.

Además el estudio llevado a cabo por Shigeta y cols., (1993) con bifemelane y el llevado a cabo por Minthon y cols., (1993) con tacrine nos indican que la mejora se da en algunos pacientes.

Cuando los estudios se diseñan para periodos más largos suele ocurrir que el número de pacientes se reduce. Una prueba de ello es el estudio llevado a cabo por Croisile y cols., (1993) con piracetan durante 1 año que muestra una tendencia a reducir la progresión de la enfermedad.

Los datos con este tipo de Tratamiento Farmacológico nos indican que el beneficio es a corto plazo y que el deterioro cognitivo vence al final del tratamiento, parece ser que la causa del deterioro cognitivo no puede ser combatida sustancialmente con estrategias terapéuticas sintomáticas.

Las propuestas farmacológicas actuales implican a varios neurotransmisores y otros agentes implicados en su etiopatogenia. En esta segunda generación de anticolinesterásicos, el donepezilo será uno de los que marcará el perfil terapéutico.

El objetivo de estos tratamientos farmacológicos consiste no sólo en reducir en la mayor medida posible el grado y la velocidad de la pérdida cognitiva asociada a la progresión de la enfermedad, sino también en conservar la capacidad funcional del paciente, que repercute en las actividades de la vida diaria.

La reducción de la velocidad del deterioro de los síntomas de la EA y la conservación de la capacidad funcional del paciente proporcionan una mejoría sintomática a los pacientes y a sus cuidadores. El tratamiento también puede ser beneficioso a largo plazo, retrasando el momento de la institucionalización del paciente y reduciendo su dependencia con respecto a sus cuidadores.

El primer estudio importante de donepezilo se realizó en 24 centros e incluyó a 468 pacientes ambulatorios con enfermedad de Alzheimer (de ≥ 50 años) que no padecían otras enfermedades (Rogers y cols., 1996). Se les distribuyó de forma aleatoria para recibir placebo, 10 mg/día de donepezilo. Para reducir la posibilidad de efectos colinérgicos, el grupo tratado con la dosis recibió un tratamiento inicial de 7 días con dosis de 5 mg/día, y después se continuó con la dosis de 10 mg/día. Tras un período de lavado inicial de 2 semanas, los pacientes recibieron donepezilo o placebo en condiciones doble-ciego durante 12 semanas, seguido de placebo durante otras 3 semanas adicionales. El período de lavado con placebo final se realizó para determinar si se producía algún efecto de rebote al suspender el tratamiento con donepezilo.

En este ensayo a gran escala se demostraron efectos estadísticamente significativos de donepezilo respecto al grupo placebo sobre la ADAS-cog, la CIBIC-plus y el MMSE (Rogers y cols., 1996). El tratamiento con dosis de donepezilo de 5 y 10 mg/día frente al placebo, permitió conseguir mejorías estadísticamente significativas en la ADAS-cog respecto a la situación basal ($P = 0,0121$ para la dosis de 5 mg/día y $p < 0,0001$ para la dosis de 10 mg/día) evidentes a las tres semanas de tratamiento. Dichas mejorías se mantuvieron durante todo el período de tratamiento activo.

El tratamiento con donepezilo también mejoró de forma estadísticamente significativa las puntuaciones en la CIBIC-plus. Las diferencias en las

puntuaciones medias de los pacientes tratados con donepezilo en comparación con los del grupo placebo en la semana 12, fueron de 0,36 unidades y 0,38 unidades para los grupos de tratamiento de 5 y 10 mg/día, respectivamente.

Después de 3 semanas de lavado de donepezilo con placebo, las puntuaciones tanto en la ADAS-cog como en la CIBIC-plus mostraron tendencia a regresar a puntuaciones similares a las de los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, en la ADAS-cog todavía se distinguían con claridad mejorías muy significativas ($p = 0,0005$ y $p < 0,0001$ para la dosis de 5 mg y 10 mg de donepezilo, respectivamente). Esto indica que si se suspende el tratamiento, los efectos beneficiosos de donepezilo desaparecen de forma gradual. No se observaron indicios de efecto de rebote al suspender el tratamiento con donepezilo de forma brusca.

En otro estudio controlado con placebo se evaluaron las dosis de 5 y 10 mg/día de donepezilo durante un período de tratamiento activo de 24 semanas precedido de un período de lavado inicial con placebo de 2 semanas y seguido de un período de lavado final con placebo de 6 semanas. Este ensayo se realizó en 24 centros y se incluyeron 473 pacientes ambulatorios sanos (de edad \geq 50 años) diagnosticados de enfermedad de Alzheimer que se asignaron de forma aleatoria a los grupos de tratamiento con placebo o con fármaco activo.

Los resultados de este ensayo fueron similares a los del ensayo en el que se evaluó la eficacia y seguridad de las dosis de 5 y 10 mg/día de donepezilo durante un período de tratamiento activo de 12 semanas (Rogers y cols., 1996). En este estudio se demostraron efectos significativamente positivos de donepezilo en la ADAS-cog, CIBIC-plus, MMSE y en la CDR-SB (Rogers y cols., 1998).

Como sucedió en el ensayo más breve, tanto la dosis de 5 mg/día como la de 10 mg/día de donepezilo mejoraron de forma estadísticamente significativa las puntuaciones respecto a la situación basal en comparación con el placebo en la ADAS-cog, al final de las 24 semanas de tratamiento activo. En la semana 12 se lograron efectos significativos con donepezilo que se mantuvieron durante el período de tratamiento activo.

Dada la naturaleza crónica y progresiva de la EA, todos los pacientes muestran un deterioro clínico con el tiempo. Las ventajas clínicas de donepezilo frente a placebo se han demostrado en ensayos clínicos controlados doble ciego de hasta 6 meses de duración. En estudios abiertos con donepezilo, se ha seguido la evolución de los pacientes durante más de 4 años.

En un estudio abierto a largo plazo en el que participaron 133 pacientes, donepezilo 5 ó 10 mg/día mejoró la puntuación de la ADAS-cog en 4,27 unidades a las 3 semanas de tratamiento; las puntuaciones se mantuvieron por debajo de los niveles basales durante 40 semanas de tratamiento. Después de 2 años, la diferencia de 4 unidades fue todavía evidente en los pacientes tratados con donepezilo comparado con lo esperado en pacientes con EA leve-moderada no tratados. Hubo sin embargo, un aumento gradual en la puntuación de la ADAS-cog durante este período. Estos datos indican que donepezilo puede retrasar la progresión de la enfermedad, pero no evita el deterioro (Bryson y col., 1997).

En un estudio realizado por Mohs y cols., (2001) sobre el efecto del donepezilo en 431 pacientes EA concluyeron que todos los pacientes mostraban un deterioro progresivo, pero los que eran tratados con el colinérgico mostraban una reducción del 38% de riesgo de deterioro comparado con el grupo que recibía placebo.

En la misma línea se encuentra el estudio llevado a cabo por Winblad y cols., (2001) con 144 pacientes, concluyen que los EA que reciben donepezilo se benefician tanto en las tareas de la vida diaria como en la cognición.

Recientemente Rockwood y cols., (2002) en un estudio llevado a cabo con 108 pacientes con Alzheimer entre leve y moderado encuentran que las mejorías importantes en el ámbito clínico correlacionan modestamente con los test neuropsicológicos aplicados. En esta misma línea Rodríguez y cols., (2002) encontraron una mejoría tanto en la actividad de EEG como en las pruebas neuropsicológicas en un grupo de 20 pacientes con Alzheimer leve-moderado durante un tratamiento largo de donepezilo.

En un estudio comparativo llevado a cabo con donepezilo y vitamina E en EA Onofrij y cols., (2002) encontraron que tanto en potenciales evocados cognitivos (P300) como en las pruebas neuropsicológicas después de 6 meses de tratamiento eran mejores con el colinérgico y con una mayor intensidad a los 3 meses.

En un estudio comparativo con donepezilo y rivastigmina llevado a cabo con 111 pacientes con Alzheimer leve-moderado; después de 12 semanas se observa una mejoría similar en ambos tratamientos en el ADAS-cog.; aunque la tolerabilidad era mejor con el donepezilo (Ito y col., 2002).

Nobili y cols., (2002) llevaron a cabo un estudio con pacientes enfermos de Alzheimer leve-moderado durante 13 meses y encontraron que las puntuaciones en el MMSE bajaban significativamente.

En un estudio comparativo sobre la tolerabilidad y la eficacia del donepezilo y la galantamina con 120 pacientes enfermos de Alzheimer llevado a cabo por Jones y cols., (2002) recogen que la incidencia de acontecimientos adversos (AAs) fue más elevada en el grupo de la galantamina que en el de donepezilo. En cuanto a la función cognitiva la mejoría fue significativamente mayor con donepezilo en el ADAS-cog. modificado. En la evaluación final se observó una mejoría significativa en la función cognitiva y en el MMSE.

Los criterios clínicos para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (EA) hacen énfasis en los rasgos típicos de deterioro intelectual, que incluyen los déficits progresivos en la memoria a corto plazo, el lenguaje, las funciones visuoespaciales y otros dominios cognitivos. Sin embargo, las alteraciones en el carácter y en la conducta tales como la apatía, la depresión o la psicosis son manifestaciones comunes pero más variables dentro de la EA (Kaufer, 1998). Según un estudio presentado por García (2002) con motivo de la 18th Internacional Conferencia of Alzheimer's Disease Internacional celebrado en Barcelona en Octubre de 2002 la prevalencia de trastornos neuropsiquiátricos en EA, tras una muestra realizada con 46 pacientes, fue que el 28% eran depresivos, el 15% mostraban trastornos de ansiedad y el 22% trastornos psicóticos. La

importancia clínica de las alteraciones neuropsiquiátricas en los pacientes con EA reside en que éstas se encuentran estrechamente relacionadas con el malestar y en la gran carga que suponen para los cuidadores, así como su papel como precipitantes de la institucionalización. Por ellas mismas, contribuyen de forma muy significativa a las profundas consecuencias económicas y psicosociales de la EA.

Más allá de su papel en la atención, la memoria y otras funciones intelectuales, el sistema colinérgico central ejerce una amplia influencia sobre el funcionamiento cerebral, que incluye la modulación del procesamiento de la información sensorial, la excitación cortical y el estado volitivo. Aunque la hipótesis colinérgica proporciona un marco adecuado para describir los déficit en la memoria a corto plazo por la disfunción colinérgica, es incapaz de explicar el amplio rango de manifestaciones de la EA. Desde una perspectiva fisiopatológica, la hipótesis colinérgica no explica cómo las interacciones entre la acetilcolina y los neurotransmisores monoaminérgicos pueden contribuir a las manifestaciones cognitivas y neuropsiquiátricas de la EA. Además, esta hipótesis no aclara el efecto limitador de la patología estructural (placas amiloides y ovillos neurofibrilares) en la medicación colinérgica. Sin embargo, debemos destacar que los síntomas neuropsiquiátricos en la EA se han correlacionado con la disfunción prefrontal y límbica. En estas regiones cerebrales, es posible que exista una mayor denervación colinérgica en comparación con el grado de afectación estructural, quedando así un terreno más favorable desde el punto de vista fisiopatológico para un aumento de la actividad colinérgica.

La escala NPI (Neuropsychiatric inventory) es un instrumento de medida, validado en varios idiomas, que se basa en la puntuación ofrecida por los cuidadores sobre los síntomas neuropsiquiátricos presentes en la EA (Cummings y cols., 1994). La escala NPI analiza los cambios en la conducta que aparecen desde el inicio de los síntomas cognitivos y presentes en algún momento durante las cuatro semanas previas a la evaluación. Recoge información sobre los 10 dominios sintomáticos siguientes: ideas delirantes, alucinaciones, agitación/agresividad, depresión/disforia, ansiedad, exaltación/euforia,

apatía/indiferencia, desinhibición, irritabilidad/labilidad emocional y conductas motoras aberrantes (inquietud motora, deambulación, etc...).

Las manifestaciones neuropsiquiátricas asociadas a la EA se catalogan dentro de cinco grandes categorías: cambios de personalidad, alteraciones en el carácter, alteraciones de la percepción (psicosis), disfunción neurovegetativa y conductas motoras anormales. Los agentes estándar para el tratamiento de estos síntomas de la EA son los agentes psicotrópicos, con acción reconocida en la modulación de uno o más de los neurotransmisores monoaminérgicos; los antidepresivos, inhibidores de la recaptación de serotonina, incluido el citalopram y la trazadona, y los agentes antipsicóticos como el haloperidol o más recientemente la risperidona o la olanzapina. Los beta-bloqueantes y los anticomiciales (tipo carbamacepina y ácido valproico) también pueden ser útiles como tratamientos primarios o coadyuvantes en el caso de pacientes con excitación psicomotriz y agresión. Existen datos que hablan a favor de una cierta eficacia de los agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa sobre algunas alteraciones neuropsiquiátricas observadas con frecuencia en la EA (Kaufer y cols., 1996; Kaufer y cols., 1998; Morris y cols., 1998; Raskind y cols., 1997).

Desde el tratamiento farmacológico Cummings y cols., (1993) observaron efectos equivalentes entre la fisostigmina y el haloperidol sobre los síntomas delirantes en los pacientes con EA en un pequeño estudio piloto, y Gorman y cols., (1993) recogieron un resultado similar entre el haloperidol y la fisostigmina sobre la agitación y otras alteraciones del comportamiento en pacientes con EA. Raskind y cols., (1997) observaron una mejoría significativa en las ideas delirantes, en la capacidad de cooperación y en el deambular sin rumbo en un estudio retrospectivo de un ensayo multicéntrico con tacrina, Kaufer y cols., (1998) publicaron la reducción significativa en la ansiedad y la desinhibición y reducciones en el límite de la significación en la apatía y las conductas motoras aberrantes mediante la utilización de la escala NPI en un ensayo abierto de tacrina. En este último estudio, las alucinaciones presentaban la mayor disminución dentro de los bloques de la escala NPI (62,5%), pero este hallazgo poseía un valor estadístico muy limitado debido a que los índices de cambio sólo

se analizaron en los seis pacientes con alucinaciones en la primera evaluación. En otro estudio a gran escala, doblemente ciego y controlado con placebo, del fármaco experimental metrifonato, un inhibidor de la acetilcolinesterasa, los síntomas globales en la escala NPI mejoraron significativamente en el grupo tratado frente al grupo placebo (Morris y cols., 1998). Entre los síntomas individuales en la escala NPI, las alucinaciones, la apatía y las conductas motoras aberrantes obtuvieron diferencias significativas entre los grupos. Se han publicado datos similares de un ensayo abierto con donepezilo (Kaufer y cols., 1998). En conjunto, estos datos sugieren la existencia de un grupo de síntomas neuropsiquiátricos en la EA que deben mejorar con el aumento de la actividad colinérgica.

Se ha observado que la forma en que un cuidador reacciona o maneja las alteraciones en el comportamiento es uno de los mejores predictores de la institucionalización en la EA. En este contexto, un informe donde se indica que los pacientes que toleran dosis de tacrina superiores a 80 mg/día presentaban una menor tendencia a ser ingresados en residencias geriátricas podría ser, en parte, el reflejo de una reducción en las alteraciones en la conducta y del malestar generado en los cuidadores (Knopman y cols., 1996). Un estudio de 85 pacientes con EA y sus cuidadores, mediante la utilización de la escala NPI y la escala de evaluación del malestar en el cuidador acompañante, reflejaba que alrededor de dos tercios de las alteraciones neuropsiquiátricas medidas por la escala NPI eran moderada o seriamente estresantes para los cuidadores (Kaufer y cols., 1998). Entre estas alteraciones, la agitación, la depresión, la apatía, la irritabilidad y las ideas delirantes fueron las identificadas con mayor frecuencia como más estresantes por los cuidadores (Mittelman y cols., 1996). Por tanto, el papel potencial de las terapias de inhibición de la acetilcolinesterasa para mejorar algunas alteraciones neuropsiquiátricas en pacientes con EA tiene importantes implicaciones para la reducción del malestar de los cuidadores y para influir de forma positiva en la evolución de los pacientes.

En esta línea se encuentran los estudios de Weiner y cols., (2000) sobre los efectos de donepezilo en la conducta emocional de los EA; concluyen que los

pacientes mejoran su ánimo a los 4 meses y a los 12 meses empeoran mínimamente en contraste con el grupo que no recibe el colinesterásico.

Los inhibidores de acetilcolinesterasa refuerzan la transmisión neuronal lo que origina un efecto beneficioso en la cognición de los pacientes de Alzheimer. Burt (2000) nos informa que los efectos del donepezilo tiene consecuencias positivas sobre la conducta del humor así como en la irritabilidad, psicosis, desordenes de la personalidad, etc.

En un estudio llevado a cabo con pacientes deprimidos Perlis y cols., (2002) nos indican que es probable que el donepezilo sea útil en los desordenes del humor.

Una adecuada atención a los EA tiene que tener en cuenta aspectos psicosociales, conductuales y farmacológicos. Bonner y col., (2002) aseguran que se ha mostrado un beneficio moderado con inhibidores colinesterásicos en los déficits cognitivos, conductuales y funcionales de los EA moderados.

Ito y col., (2002) llevaron a cabo un tratamiento con donepezilo con un grupo de 74 EA durante 8 semanas encontrando resultados eficientes tanto en los aspectos cognitivos como en los relacionados con problemas conductuales o psicóticos.

Todos estos resultados nos llevan a pensar que los fármacos anticolinesterásicos, entre ellos el donepezilo, son importantes en la reducción de muchos de los síntomas neuropsiquiátricos y neuropsicológicos durante un tiempo determinado, que oscila entre 6 meses y un año más o menos.

3.2. ENFOQUE NO FARMACOLÓGICO

Un objetivo de igual importancia es el valerse de enfoques no farmacológicos para mantener al paciente con un funcionamiento independiente. Entre éstos se encuentra informar a los familiares sobre la enfermedad y sobre la forma de tratar a los enfermos, porque la discapacidad del paciente puede deberse en gran medida a la falta de estos conocimientos. Reisberg y cols., (2002) que han sido pioneros en este campo, han abordado el problema desde el punto de vista del

comportamiento, trabajando conjuntamente con las familias, mejorando el conocimiento de la enfermedad y aprendiendo y enseñando a reeducar a los enfermos. Su experiencia ha demostrado que con este enfoque es posible mantener el funcionamiento y la independencia de los pacientes, y reducir la carga que representan para las familias.

En un estudio epidemiológico llevado a cabo por Mittelman y cols., (1996) con 206 mujeres casadas cuidadoras de EA se matricularon en un curso para aprender el manejo con los EA. Se le facilitó un paquete de servicios: orientaciones para problemas de comportamiento con EA, grupo de ayuda y terapia para la familia entera. Al grupo de control se le dio ayuda cuando la requirió pero no formaban parte de un grupo estructurado. Los resultados mostraron que las cuidadoras que recibían el paquete de ayuda retrasaron más tiempo en llevar a sus enfermos a residencias; un año con respecto al grupo de control. Sólo aprendiendo a manejar los síntomas de los pacientes puede dar a los cuidadores un ánimo muy grande.

Investigaciones actuales, en la última década, nos muestran que algunas estrategias de comportamiento pueden reducir comportamientos disruptivos comunes en los EA como por ejemplo chillar, y también caminar sin rumbo o pegar.

En el pasado se han tratado de frenar estos comportamientos con drogas antipsicóticas o reteniéndoles físicamente, medidas que pueden nublar la mente del paciente más aún o elevar su agitación.

Como dice Reisberg (2002): “Los planteamientos de la Terapia del Comportamiento intentan buscar las causas de los comportamientos problemáticos y evitar que comiencen”. Todo esto nos lleva a una nueva forma de entender la EA.

Algunas de las técnicas de comportamiento se basan en que el EA vuelve, hace una regresión a la infancia. Esta idea no es nueva, Aristophanes y Shakespeare decían que el envejecimiento es una segunda infancia. Tárraga y cols., (1997) han establecido que las etapas de la EA imitan tal regresión. Pierden la habilidad para hacer trabajos, llevar las finanzas, comprar ropa, vestirse y

bañarse, controlar el servicio, hablar todo de manera al revés a como fueron adquiridas cuando eran niños; como hacen esta marcha hacia atrás los EA se pueden tratar en base a las etapas de pérdidas haciéndolas corresponder con las etapas de desarrollo, ayudando en el tratamiento o entrenamiento a darles lo que necesitan y manteniendo así un tiempo más largo sus habilidades.

Entre las conductas que muestran estas regresiones Franssen y cols., (1997) en sus estudios encontraron la del reflejo del agarre. Por ejemplo, cuando vas a guiar al paciente fuera de su silla por el codo; el paciente coge los brazos de la silla lo que aparentemente parece una negación; se cogen a la ropa de los cuidadores dando lugar a malinterpretar esto como agresividad cuando lo que ocurre es una inhabilidad para cooperar más que una falta de querer hacerlo. Mejor que forcejear y emocionar al paciente, el cuidador puede acariciar por detrás de la mano del paciente.

Otro comportamiento que puede originar problemas es cuando el cuidador mueve los músculos de la cadera del paciente muy rápido, pues la paratonia se eleva. El cuidador puede interpretar en su reacción que es una resistencia voluntaria.

Los comportamientos problemáticos pueden surgir porque el EA esta agitado: chillan, se desnudan, buscan en los bolsos de la gente, pegan, dan patadas, etc. Estos comportamientos se pueden interpretar de dos formas según Cohen-Mansfield y col., (1998): como un comportamiento psicótico, o como un comportamiento de protesta ante alguna molestia que siente el EA. El tratamiento anterior era con drogas, retención física o ignorar haciendo la convivencia muy difícil. Estos comportamientos se deben a necesidades que no se les da. Estudios que han observado situaciones como dejar a oscuras o solos a estos pacientes como forma de controlar sus conductas inadecuadas provocan que chillen más porque reflejan soledad y miedo.

Entre las estrategias de comportamiento adecuadas que proponen Cohen-Mansfield y col., (1998) se encuentran: hablar con ellos, poner música, poner un vídeo donde les habla un familiar, etc.

También la comunicación puede ser mejorada con estrategias de comportamiento. Algunos comportamientos típicos del EA como la repetición de preguntas o cosas que dicen que no tienen sentido; parecen esfuerzos que hacen para comunicar aunque fracasan. Bourgeois y cols., (1998) desarrollaron una estrategia para mejorar la comunicación con los EA usando un libro de memoria. Este libro tenía fotos de miembros de la familia y de trabajadores de la residencia y un horario de actividades cotidianas. Ilustrado con la cara de un reloj mostrando la hora y las fotos de las actividades. Los ayudantes pasaron un tiempo para entrenar y cuando los EA hacían preguntas repetidamente les referían a la página correcta del libro para las respuestas. El uso del libro de memoria resulta menos vocalización sin sentido y más conversación apropiada entre trabajadores y pacientes.

Muchos familiares no quieren llevar a sus EA a centros; el problema se agrava porque tienen un riesgo más alto de padecer algún tipo de trastorno emocional. El 75% muestran señales elevadas de depresión (Teri, 1997). Así los investigadores tienen que tratar de aminorar este problema.

En un estudio llevado a cabo por Zarit y cols., (1998) encontraron que los cuidadores que llevan al EA a un centro muestran menos estrés, enfado y depresión con respecto a un grupo de control; pero las familias que usan estos servicios son pocas incluso aunque los conozcan. Lo normal es que retrasen el uso más de lo que lo recomienda un profesional (Gwyther, 1998). Cuando las familias acuden a estos servicios suele ser en una situación dramática.

Los investigadores han aprendido que el triunfo del paciente está en preparar al cuidador y en la diligencia de éste de llevar a cabo lo aprendido. En un estudio de Burgio y cols., (2002) mostraron que los trabajadores de una residencia suelen abandonar las técnicas de enseñanza si no están animados o mandados a hacerlas. Estos autores nos sugieren que para combatir el problema de la falta de motivación del cuidador para mantener actividades se puede hacer uso de incentivos tras una buena actuación. En un estudio controlado observaron que los trabajadores entrenados y posteriormente reforzados en sus actuaciones las mantenían mientras que los que no eran reforzados dejaban de usar las técnicas cuando se acababa el entrenamiento.

Es interesante dice Burgio y cols. (2002) que las residencias lleven un modelo custodial sugerente para los cuidadores y no proponer únicamente tratamiento para la EA.

La musicoterapia es otra forma de tratamiento no farmacológico que se emplea con EA. Entre las investigaciones encontradas en el uso de estas técnicas esta la de Beatty y cols., (1988) que aseguran que mientras se deteriora el idioma las habilidades cognitivas musicales se conservan.

La depresión es un factor que puede confundirse con degeneración cognitiva del mismo modo que el deterioro de reconocimiento auditivo. La anormalidad de audición a nivel central puede predecir una demencia o un declive cognitivo. La pérdida auditiva se corresponde significativamente con una baja actuación en el Mini-Mental (Gates y cols., 1996). Los pacientes con trastorno auditivo central suelen responder a la interacción social con gestos; sin embargo, animándoles a la participación musical pueden activar habilidades de oído musicales.

En las fases iniciales de Alzheimer el problema de reconocimiento se debe a que esta dañado el procesamiento contextual, señales que proporcionan información crucial sobre los eventos que ocurren. Según recoge Aldridge (2000) en un estudio sobre la relación entre la música y la memoria autobiográfica, la música de fondo puede proporcionar un contexto e influir positivamente en la memoria autobiográfica. La música no tenía porque ser familiar para el enfermo.

En otro estudio llevado a cabo por Rusted y cols., (1997) examinaron el potencial auditivo y olfativo como señales sensoriales para mejorar el evento o acción (ejemplo, hacer una tortilla) en EA. Recordaron mejor las acciones de las secuencias cuando escuchaban en una cinta los sonidos asociados al evento. Las señales olfativas no producían efectos beneficiosos adicionales. Los sentidos pueden facilitar la memoria residual.

La música puede facilitar la comunicación en EA que han perdido el lenguaje y habilidades de conversación. Habitualmente estas pérdidas producen el rechazo de la comunicación. La progresión de la enfermedad incide sobre la importancia de la interacción buscándola de otras formas como puede ser a través

de la música. El estudio llevado a cabo por Orange y cols., (1998) muestra que los EA están abiertos a estímulos musicales, lo cual puede favorecer la comunicación y la expresión entre el enfermo y el cuidador en la medida que va evolucionando la enfermedad.

La utilización sistemática de actividades musicales esta demostrando ser una intervención eficaz para los EA según nos asegura Brotons y col., (2002).

En la 18 th Internacional Conference of Alzheimer's Disease Internacional celebrada en Barcelona en Octubre de 2002 se ha dejado constancia del aumento de interés de la música como estrategia de intervención cognitiva y conductual en los EA; prueba de ello son los estudios presentados por Trias (2002), Martínez (2002), Fernández y col., (2002).

El área cognitiva es también objetivo de tratamiento no farmacológico para ello se construyen; programas de estimulación basados en el modelo de deterioro cognitivo, que se fundamenta en el proceso involutivo de la adquisición de conocimientos. Reisberg (1997) nos dice que la EA, puede describirse con gran detalle. La progresión funcional de esta enfermedad es en realidad el reverso exacto de las etapas y subetapas de adquisición funcional que ocurren en el desarrollo normal. Así, por ejemplo, la última cosa que se pierde en la EA es la capacidad de mantener la cabeza erguida; y en el desarrollo normal, el bebé empieza a mantener la cabeza erguida hacia las seis semanas. Antes de esto, los pacientes de Alzheimer pierden la capacidad de sonreír; y el bebé empieza a sonreír hacia los dos meses. Y antes de esto, en la EA, el enfermo pierde la capacidad para sentarse; y el bebé en desarrollo adquiere la capacidad para sentarse hacia los seis meses. Y antes de esto, en la EA, el paciente pierde la capacidad de caminar; y el niño adquiere la capacidad de caminar hacia el año. Y antes de esto, en la EA, el paciente pierde la capacidad de pronunciar palabras; y el niño adquiere esta capacidad aproximadamente entre los doce y los quince meses. Y antes de esto, los pacientes de Alzheimer, como ya hemos indicado, pierden la continencia, pierden esta capacidad antes que la de manejarse con la mecánica de hacer sus necesidades, vestirse y bañarse; y los niños pequeños adquieren estas capacidades entre los dos y los cinco años. Y antes de esto, los enfermos de Alzheimer pierden la capacidad para elegir su propia ropa; y los

niños adquieren esta capacidad hacia los siete años. Y antes de esto, los enfermos que padecen Alzheimer pierden la capacidad para manejar su economía personal, entre otras cosas; y los niños adquieren esta capacidad hacia los doce años. Y antes de esto, en los inicios de la enfermedad, los pacientes de Alzheimer pierden la capacidad para desenvolverse con el tipo de trabajos complejos que todos hacemos.

De modo que se produce exactamente el proceso inverso, y este proceso inverso puede abarcar muchísimos aspectos. Por ejemplo, la última etapa de la enfermedad – el período que cubre los últimos siete años teóricos de la enfermedad – se había considerado como un período en el que no podían aplicarse pruebas psicométricas. Se utilizaron los baremos de los test de Piaget que hasta entonces sólo se habían aplicado a las respuestas de niños, y se adaptaron esas medidas para poder utilizarlas con los EA. Entonces esas medidas derivadas de las de Piaget eran muy útiles para evaluar la capacidad cognitiva residual de los EA. De modo que los enfermos no sólo siguen un proceso de desarrollo funcional inverso sino que también siguen un patrón de desarrollo cognitivo inverso (Reisberg, 1997).

Estas analogías también pueden aplicarse a muchos aspectos más. Por ejemplo, los enfermos de Alzheimer sufren una progresiva disminución de la actividad eléctrica del cerebro, una progresiva disminución del Electroencefalograma (EEG). Esta progresiva disminución es también, y una vez más, un proceso inverso al que se da en el desarrollo normal. Blesa y cols., (1996) ha mostrado que los cambios en el metabolismo cerebral y en la utilización de la energía cerebral –cambios que pueden medirse utilizando la Tomografía por Emisión de Positrón como técnica de exploración- parecen seguir en los pacientes de Alzheimer un patrón exactamente inverso al patrón que se produce en el desarrollo normal. Sabemos también que en el aspecto neurológico la EA invierte el desarrollo normal; es decir que hay ciertos reflejos –llamados a veces reflejos primitivos- que se dan solamente en la infancia y que desaparecen generalmente durante los primeros meses de vida, o entre el primer y el segundo año. Pues bien, estos reflejos reaparecen en la enfermedad de Alzheimer, y parece que reaparecen

exactamente en el preciso momento en que uno puede imaginárselo, de acuerdo con este patrón de desarrollo inverso (Reisberg y cols., 2002).

Uno de los problemas que en estos últimos años presentaba el patrón de desarrollo de la enfermedad eran los cambios cerebrales, los llamados cambios neuropatológicos del cerebro. Había una discrepancia entre el patrón de desarrollo normal en la infancia y los cambios neuropatológicos clásicos, bien conocidos, que configuran la EA. Braak y cols., (1996) es tal vez uno de los neuropatólogos más importantes a escala mundial. En un artículo suyo expone los cambios que se producen en la mielina del cerebro, que es la membrana exterior de los axones, que a su vez son los que sirven para transmitir mensajes en el cerebro entre las neuronas. En la EA la mielinización del cerebro sigue un proceso exactamente inverso al que se produce en el desarrollo normal. Por ejemplo, una zona específica del cerebro que es parte del hipocampo, llamada cortex entorinal, es la última que se mieliniza en el desarrollo normal y es la primera que se desmieliniza en el proceso de la EA. Y ciertas zonas del cerebro que están especialmente relacionadas con el sentido de la vista y con el del oído, son las primeras que se mielinizan en el desarrollo normal y estas mismas zonas del cerebro son las últimas en quedar afectadas en la EA. De modo que incluso en lo que se refiere a los cambios del cerebro, parece que podemos aplicar este modelo de desarrollo inverso.

De este modo que, además de ayudar a la comprensión del conocimiento y del tratamiento, si podemos encontrar las claves que hacen que el cerebro pase de un estadio de madurez a un estadio de desarrollo, invirtiendo el proceso, entonces podremos dar con una pista para esos tratamientos que tal vez un día llegaran a ser de veras curativos en vez de ser tratamientos meramente sintomáticos.

Los tratamientos de Estimulación Cognitiva suelen caracterizarse por llevarse a cabo en tiempos largos y porque se trabaja con los pacientes tanto de forma individual como grupal (entre 3 y 6 sujetos según el nivel de confusión); ésta última forma esta condicionada por la falta de tiempo de los profesionales, la posibilidad de que individuos con deterioro de memoria se puedan beneficiar más al interrelacionarse con otros que tienen la misma falta de habilidades, porque las órdenes que un terapeuta da a un grupo son más influyentes a nivel grupal que a

nivel individual y por el efecto indirecto del grupo hacia el individuo para sentirse reforzado (Wilson y col., 1992). Son entre otras las razones que nos inclinan a elegir la opción de intervención grupal en nuestra investigación.

Entre los primeros estudios no farmacológicos de psicoestimulación encontramos los llevados a cabo con terapia de orientación de la realidad (TOR). Es una técnica de rehabilitación para satisfacer las necesidades emocionales y sensitivas según Folsom, (1967); Folsom, (1968). Se empleó en un principio con pacientes psiquiátricos que estaban institucionalizados mucho tiempo; recientemente se utiliza con pacientes confusos, con deterioro cognitivo. Las sesiones suelen organizarse cinco veces a la semana durante ½ hora. El grupo está formado por 3 ó 6 personas (según el grado de confusión) y es dirigido por un terapeuta.

En el grupo se presenta y repite información actual y se refuerza. Con aquellos miembros del grupo que estén mejor se podrá ampliar el tratamiento y conversar sobre las tareas de observación.

Brook y cols., (1975) llevaron a cabo un estudio para comparar si el tratamiento de orientación de la realidad era mejor con terapeuta o sin él; el resultado fue más eficaz con terapeuta. Voelkel, (1978) quisieron comparar la eficacia del terapeuta en varios grupos de tratamiento: orientación de realidad, resocialización y dramatización encubierta. Los resultados mostraron mayor mejoría en el grupo de resocialización; sin embargo, las actividades habían sido similares al grupo de orientación de realidad. Los grupos no habían sido emparejados y los miembros del grupo de orientación de realidad estaban muy deteriorados, esto concuerda con los llevados a cabo por Hanley (1981) quien observó un grupo de EA a los que se les aplicó un TOR con sujetos con nivel de deterioro medio y sí mejoraban.

Se llevó a cabo otro estudio, esta vez por Woods (1979) con tres grupos, uno recibía TOR, otro terapia social y el último que no recibía ningún tratamiento. En los resultados se recoge una diferencia significativa en el grupo que recibía TOR en test de información de orientación, aprendizaje de tareas complejas y de información novel en la Wechsler Memory Scale (Holden y col., 1982); sin

embargo los pacientes se sentían más satisfechos con la terapia social, posiblemente por un control más adecuado de los trabajadores. En las medidas de concentración obtuvieron éstos peores resultados que los del grupo de orientación de realidad o grupo sin tratamiento; no obstante se observaron problemas metodológicos pues la muestra era pequeña y había amplitud de respuestas (Wilson y col., 1992).

Hart y col., (1985) estudiaron dos grupos de tratamiento, uno con TOR tradicional y otro con TOR modificado (incluyeron refuerzo y formación de procesos) basado en las teorías de aprendizaje. Se observó una mejoría en el grupo con TOR modificado. A las ocho semanas después del tratamiento ambos grupos volvieron a la línea de base en las pruebas de orientación. Los grupos presentaban limitaciones: diagnósticos variados y los que recibieron TOR tradicional llevaban hospitalizados más tiempo (18 meses) lo cual indica que podían estar más entrenados. No obstante el tratamiento modificado aumentaba el interés de participación aunque como contrapartida pudiese haber frustración por parte de los pacientes que no consiguiesen refuerzo.

En general hay más resultados positivos sobre TOR mejor que nada; en esta línea apuntan las mejoras de orientación verbal de investigaciones hechas por Johnson y cols., (1981); Goldstein y cols., (1982); Greene (1984); Hanley (1986).

Incluso estudios donde no hay mejora significativa en TOR marcan una tendencia a su favor (Hogstel, 1979).

Respecto a la generalización de TOR hacia otros comportamientos los resultados son más mixtos. En investigaciones hechas por Holden y col., (1978); Hanley, (1981); Goldstein y cols., (1982) no hay cambios de comportamiento de generalización.

En una segunda investigación que realizaron Holden y col., (1979) sobre generalización; observaron una mejora en el comportamiento en la Holden Communication Scale. El estudio estaba pobremente controlado, contenía grupos mixtos de pacientes y habían incluido usos de TOR 24 horas. Además los resultados indicaban que todos los pacientes mejoraban independientemente de su participación.

En otro estudio descrito por Merchant y col., (1981) no presentaban mejora en el incremento de mantener una conversación ni en el aumento de conciencia de otros.

Goldstein y cols., (1982) no observan generalización del entrenamiento con respecto a los no entrenados. En un estudio llevado a cabo en un grupo cruzado. El estudio es similar al descrito por Woods (1983) en un tratamiento individual. Los dos estudios mejoran en los items entrenados pero no en los no entrenados.

Finalmente, un estudio con resultados prometedores es el realizado por Greene y cols., (1983). Fue llevado en un centro de día psicogeriatrico. Con 20 pacientes. Se uso un diseño ABA. El entrenamiento de TOR formal se llevó a cabo 2 ó 3 veces por semana durante 6 semanas. Los resultados fueron significativos en las pruebas de orientación personalizada y en el Clifton Assessment Schedule, pero los beneficios recayeron después del entrenamiento TOR formal.

En el estudio llevado a cabo por Greene y cols., (1983) las cifras del comportamiento de los participantes así como de su estrés y su estado de ánimo eran completadas por los familiares, los cuales eran ciegos al tratamiento. Los resultados como señalábamos anteriormente recaían cuando se dejaba de aplicar el tratamiento; también recaía el ánimo del cuidador. Las mejoras observadas en los pacientes mientras se aplicaba el tratamiento podrían deberse al tipo de interacción que establecían los familiares con el paciente ya que los sentimientos negativos del familiar hacia el paciente habían disminuido. No obstante, esta mejora temporal puede animar a pensar en la generalización si superamos las debilidades inherentes: evitar las recaídas y estudiar los factores para mantener las ganancias iniciales.

En un estudio llevado a cabo por Holden y col., (1982) con TOR incluyó a las familias en el programa. Se distribuyó al azar a los pacientes en tres grupos: didáctico (se les entrenaba imágenes visuales), resolución de problemas (dificultades de tareas de memoria cotidiana) y lista de espera como grupo de control. Los grupos que recibieron algún tratamiento mejoraban aunque ninguno

de ellos lo hizo en memoria de reconocimiento. Los familiares de los grupos que recibían tratamiento estaban más deprimidos posiblemente porque tomaban más conciencia del deterioro de sus enfermos. No obstante en los resultados del grupo de resolución de problemas no se observaba una disminución significativa de la memoria, aunque la hubo; de hecho las familias se comportaban menos estresadas cuando surgía algún problema. Para contribuir a mantener las mejoras de la terapia podría servir como sugerencia acortar el tiempo de sesión; aumentar el número de las mismas y que las familias participen en el tratamiento.

Otro estudio de tratamiento de Estimulación Cognitiva que incluye familias es el llevado a cabo por Quayhagen y cols., (1995). Formaron tres grupos con 78 díadas de familia (paciente-cuidador): uno experimental que recibía estimulación cognitiva activa (que consistió en actividades de memoria, resolución de problemas y actividades de conversación), uno control que recibía estimulación cognitiva pasiva (que consistió en exponer a los pacientes a observación pasiva sin participación forzada) y un tercer grupo en lista de espera. La estimulación cognitiva duró 12 semanas se llevaba a cabo diariamente durante 60 minutos, 6 días a la semana más estimulación cognitiva que recibían en casa por parte de la familia; ésta en los tres grupos. Los resultados indican mejoría en el Mattis Dementia Rating Scale (Mattis, 1988) y fluidez verbal en el grupo de estimulación cognitiva activa; los dos grupos que recibían estimulación cognitiva mejoraban en memoria verbal y daban menos problemas de comportamiento con respecto al grupo que estaba en lista de espera. Después de 9 meses sin tratamiento el grupo de estimulación cognitiva activa volvió a la línea base y por debajo de la línea base los otros dos. Aunque los resultados son esperanzadores metodológicamente usaron medidas mezcladas de distintas pruebas; por lo tanto las propiedades psicométricas son desconocidas.

Una forma de entrenar la memoria es apoyar el lenguaje en imágenes. En esta línea Breuil y cols., (1994) llevaron a cabo un estudio con 56 pacientes. La investigación consistió en asignar al azar un grupo de tratamiento y un grupo de control; al grupo de tratamiento se le presentaban imágenes mentales para estimular la codificación, consolidación y recuperación de información durante 5 semanas en 10 sesiones: Los resultados recogen una mejora de 1,4 puntos de

media en el MMSE y una media de 1,1 puntos en la lista de palabras en el grupo de tratamiento.

Kesslak y cols., (1997) llevaron a cabo un estudio con 11 pacientes para entrenar memoria de asociación cara-nombre durante 4 semanas. Para facilitar el procesamiento más profundo además de imágenes hablaron sobre intereses, familias, antecedentes, etc.; los resultados recogen una mejoría no sólo en memoria de asociación sino también en el GDS (Yesavage y cols., 1983) y en tareas de copiar dígitos.

Sandman (1993) llevó otro estudio sobre la práctica cara-nombre y también observó mejoría entre los pacientes.

Los estudios señalados de tratamiento de Estimulación Cognitiva son prometedores en la enfermedad de Alzheimer pero dichos estudios no han incluido medidas neuropsicológicas adecuadas que nos permitan observar el nivel de generalización ni la calidad de vida del paciente; por otro lado aunque las medidas psicométricas son positivas no se detecta la mejoría en el funcionamiento cotidiano de los pacientes por sus cuidadores.

Robert y cols., (2001) llevaron a cabo un estudio con el fin de superar las dificultades de las medidas neuropsicológicas señaladas anteriormente; dicho estudio se hizo con 37 pacientes con probable enfermedad de Alzheimer. El tratamiento duró 5 semanas en sesiones de 1 hora semanal más 30 minutos de ejercicios de atención en casa. Se hicieron dos grupos asignados al azar: placebo y grupo experimental; el grupo placebo se cruzó. Las pruebas de evaluación se hicieron de una forma muy rigurosa incluyó: memoria cara-nombre, memoria de información personal, una batería neuropsicológica administrada por examinadores ciegos y una escala de nivel de cuidador para medir la calidad de vida del paciente. Algunos de los pacientes tomaban medicación para la memoria.

El tratamiento consistió por un lado en entrenar memoria de asociación cara-nombre, para ello se llevó a cabo la actividad de “tarea pinza” que consistió en buscar una palabra que rimase con la terminación del nombre; posteriormente se le presentaba la foto que correspondía con uno de los nombres entrenados y se usaba lo de la “pinza” para que dijera el nombre; (por ejemplo: Raquel – pastel).

Por otro, la estimulación espaciada que consiste en enseñar a los pacientes información (nombre, calle, ciudad, estado civil, nº de teléfono, etc.); y luego se les pone a prueba durante un tiempo repetidamente. Cuando hacen una recuperación con éxito se le espacia al intervalo siguiente (5, 10, 20, 40, 60 segundos); si ocurre un fracaso en la recuperación al paciente se le da la respuesta correcta y se le pide que la repita. Si acierta toda la información se espacian los intervalos a 30 segundos hasta llegar a 3 minutos. La tarea para casa consistió en entrenar distintos tipos de atención: selectiva, alterna, focal, dividida y sostenida.

Los resultados muestran una mejoría en información personal y asociación cara-nombre durante las 5 semanas que duró el tratamiento; sin embargo, esta mejora no se generaliza en las medidas neuropsicológicas adicionales ni la calidad de vida del paciente. Estos resultados son consistentes con otros estudios previos llevados a cabo con enfermos de Alzheimer. Se observa un declive en el funcionamiento cognitivo en el tiempo de retención aunque aparecen mejoras en tareas específicas de memoria después de las intervenciones espaciadas (Abrahams y col., 1993; Camp 1989; Camp y col., 1990; McKittrick y cols., 1992).

Este estudio presenta algunas limitaciones: no se sabe a cual de los tres entrenamientos se debe la mejora, tampoco el tiempo que duraran las ganancias de información personal y de memoria de asociación cara-nombre. Señalar que el método de intervención espaciada que mejora la información personal en el enfermo de Alzheimer alimenta esperanza. La razón parece ser que exige un pequeño esfuerzo cognitivo y que parece dirigirse a la memoria implícita Camp y cols., (1996) ésta no requiere consciencia Schacter y col., (1988) la cual parece estar intacta en los enfermos de Alzheimer Maki, (1995). Este método se ha empleado con nombres propios y comunes Abrahams y col., (1993); asociación cara-nombre Camp y col., (1990).

En un estudio llevado a cabo con 22 pacientes de EA se comparó la eficacia de dos programas de entrenamiento cognitivo: uno consistía en memoria procesal y el otro en entrenar funciones cognitivas parcialmente preservadas. Los resultados muestran una mejora significativa en ambos grupos. Sin embargo, las

pruebas neuropsicológicas según Farinal y cols., (2002) sugieren que el programa de entrenamiento en actividades de la vida diaria es más eficaz.

En otro estudio llevado a cabo por Bernhardt y cols., (2002) sobre el efecto de un programa que entrena diferentes habilidades cognitivas; concluyen que los sujetos obtienen una mejora significativa en la atención y la memoria posibilitando una mejora en otras tareas de la vida diaria.

La atención es una de las habilidades que primero se deteriora en los EA posiblemente se deba a la disminución de la función colinérgica en las áreas frontal y en la corteza de asociación parietal. Foldi y cols., (2002) consideran que probablemente ésta repercute en los cambios de la memoria, función visuoespacial y lenguaje de estos enfermos.

En un estudio llevado a cabo por Baker y cols., (2001) con un programa de estimulación multisensorial dirigido a EA recogieron que los pacientes tras el entrenamiento hablaban más espontáneamente, tenían más iniciativa, estaban más contentos, activos y alerta. Concluyen que los efectos de la estimulación multisensorial mejora la cognición, la conducta y el humor de estos pacientes.

El programa de psicoestimulación integral (PPI) desarrollado por Tárraga, (1991) propone una estrategia terapéutica global fundamentada en la presencia de la neuroplasticidad cerebral y basada en la neuropsicología cognitiva, en la terapia de modificación de conducta y en el estado bio-psico-social del individuo, con el fin de mejorar y/o enlentecer el proceso clínico-evolutivo a corto y medio plazo, del enfermo con demencia, dirigida a favorecer funcionalidad instrumental y básica del paciente y mantener su autonomía.

Los primeros resultados sobre la aplicación del PPI realizados en 1993, fueron presentados en la IIIª Reunión Internacional Alzheimer Europa y en The 10th International Conference of Alzheimer's Disease International, en 1994, en Madrid y Edimburgo, respectivamente.

En este primer estudio, en el que se incluyeron 39 pacientes con demencia, evaluados a los dos, cuatro y seis meses, se evidenciaba una mejoría general de la muestra a los dos meses y se estabilizaba a los cuatro, conservando una

puntuación superior en el Mini-Examen Cognoscitivo (MEC) en la evaluación basal, previa al ingreso, aunque estadísticamente esta mejoría no era significativa. Los enfermos con más baja puntuación en el MEC, que corresponde a los estadios 5-6 y 6 en el GDS, son los que presentaban mejoras más notables en las evaluaciones periódicas.

En lo que atañe a las puntuaciones medias, la diferencia era casi tres puntos en las demencias leves, de un punto en las moderadas y de cuatro para las demencias graves. A los cuatro meses las leves se mantenían medio punto por encima respecto a la puntuación inicial; las demencias moderadas en 1,5 puntos continuaban mejorando, y en las graves la puntuación media superaba todavía 3,25 puntos a la de ingreso. Estos resultados mostraban una mejoría generalizada a dos y cuatro meses, siendo mayor a los dos meses en las demencias graves.

Los estudios de terapias no farmacológicas demuestran una reducción importante en la progresión del deterioro cognitivo en enfermos de AE durante un tiempo también corto.

Una forma de superar las limitaciones temporales que presentan los tratamientos farmacológicos y terapias blandas es apostar por investigaciones que combinen ambos tipos de tratamiento. En este sentido son escasos los estudios que hemos podido encontrar en la literatura científica revisada ya que se mide el efecto de uno de los dos tratamientos no la eficacia de ambos, precisamente esto será el objeto de nuestra investigación. Entre las investigaciones encontradas que hacen referencia tanto a tratamiento farmacológico como no farmacológico está la llevada a cabo por Heiss y col., (1993); Heiss y cols., (1994). La investigación indicó el efecto de tratamiento combinado (fármaco y estimulación cognitiva) en un aumento en el metabolismo de glucosa. Para ello se puso a prueba 4 grupos con el fin de valorar varias estrategias terapéuticas durante 6 meses: un grupo recibió ayuda social, dos grupos recibieron terapia cognitiva y fármaco y el cuarto grupo sólo terapia cognitiva. Los resultados recogen que uno de los grupos que recibía tratamiento combinado mejoraba después de 6 semanas. Esta mejora se corresponde con la eficacia a corto plazo de otras intervenciones terapéuticas Davis y cols., (1992); Farlow y cols., (1992). Los efectos se desvanecen durante la progresión de la enfermedad. En acuerdo con otros resultados el entrenamiento

cognitivo no era mejor que la ayuda social (Bäckman 1992). Los resultados mostraban ser mejores si se combinan fármaco y estimulación cognitiva que si sólo se aplicaba estimulación cognitiva, aunque no tuvieron importancia las diferencias en muestras estadísticas. No obstante, la mejora estadística se mantuvo en la reacción metabólica en tareas específicas a los 6 meses de tratamiento en regiones temporales y en zonas que tienen que ver con el procesamiento visual. Sin embargo, no puede deducirse del estudio que el efecto de mejora se deba a la acción del sistema colinérgico que pretende el fármaco o a otro tipo de actividades cognitivas. Se precisa de mayor número de pacientes y largos períodos de tiempo de observación (Whalley, 1989; Mayeux, 1990). Los cálculos de coste beneficio limitan pruebas clínicas a largo plazo por el coste de las drogas. Para obtener el resultado deseado han de elegirse pacientes según el ciclo o grado de severidad del problema.

En otra línea están los estudios que aplican las nuevas tecnologías como el llevado a cabo por Franco y cols., (2001) con EA a los cuales se les administraba Tratamiento Farmacológico. La intervención consistió en un programa cognitivo informatizado. Para que los sujetos no tuvieran conciencia de que se estaba manejando un ordenador se empleo la pantalla de televisión. Se utilizaron dos grupos, uno experimental al cual se le aplicó una intervención con el programa Grador (psicoestimulación cognitiva), y un grupo control en el que se trató de observar la tendencia degenerativa natural de esta enfermedad. Las evaluaciones se han realizado en un momento basal y 18 meses después evaluando la evolución de las capacidades cognitivas de estos pacientes mediante el MEC.

En esta prueba se observó como en el grupo de control se da una tendencia degenerativa de las capacidades cognitivas propias del enfermo de Alzheimer. En relación al grupo experimental, vimos como mantenían sus funciones cognitivas a través del intervalo de estudio. Por tanto se obtuvieron diferencias significativas entre ambos, ya que mientras unos mantenían sus capacidades cognitivas otros las perdían en un intervalo de 18 meses. Nuevamente, se muestra la utilidad clínica del empleo de este tipo de tratamientos.

Parece entonces observarse que existen beneficios a largo plazo de la intervención psicoterapéutica en pacientes con enfermedad de Alzheimer con deterioro leve.

Los recientes descubrimientos sobre como el SNC responden a la lesión y como readquieren los pacientes los comportamientos perdidos una vez que son entrenados, son los resultados que se nos muestran desde las terapias de neurorehabilitación basadas en la investigación básica (Taub y cols., 2002). Son varias las investigaciones que hemos encontrado en la literatura científica basadas en este paradigma que va adquiriendo día a día más protagonismo. Se llevó a cabo un estudio con personas que tenían afectada una de las extremidades superiores tras un accidente cerebrovascular, se les entrenó el brazo invalidado para que pudiera recuperar suficiente movilidad para conducir basándose en la técnica del movimiento denominada Constreñimiento-inducido (CI), dicha técnica consiste en invalidar el brazo que tiene funcionalidad normal, colocándolo en cabestrillo, con el fin de que el brazo afectado sea ejercitado sistemáticamente premiando su uso hasta conseguir la movilidad suficiente para que lo use en su vida diaria (Ince, 1969; Halberstam y cols., 1971; Ostendorf y col., 1981; Wolf y cols., 1989). Esta técnica facilita romper el mecanismo de “el no uso sabio” del miembro afectado. Este concepto hace referencia a un fenómeno de aprendizaje que involucra refuerzo para suprimir el movimiento del miembro afectado tras intentar usar la extremidad afectada eficazmente. En esta misma línea Taub y col., (1993) aplicaron la terapia CI para rehabilitar pacientes crónicos con hemiparesia de la extremidad superior y observaron que las ganancias terapéuticas se trasladaron a la vida real. La mayoría de las técnicas se basan en reprimir el movimiento del miembro menos afectado. Los estudios que no usan esta técnica tienen como factor común el uso repetido del brazo afectado. Es probable que este factor produzca la reorganización cortical (Liepert y col., 1998; Liepert y cols., 2000; Kopp y col., 1999; Bauder y cols., 1999).

La terapia CI también se ha aplicado a pacientes con afasia. En el estudio llevado a cabo por Pulvermüller y col., (2001) entrenaban sistemáticamente un nuevo discurso a la vez que reprimían el discurso convencional sus resultados muestran efectos positivos.

En un estudio llevado a cabo con músicos afectados de distonía que se les aplicó una técnica que consistía en usar tablillas para inmovilizar los dedos que no estaban afectados, se les ejercitaba repetitivamente la coordinación de los dedos afectados. Los pacientes mostraron mejoras significativas tras el tratamiento. La mitad de ellos recuperó el funcionamiento normal y en todos ellos menos uno persistió la mejoría los 24 meses posteriores al tratamiento (Candia y col., 1999).

La eficacia de la terapia de movimiento aplicada a las lesiones neurológicas nos abre las puertas a nuevas estrategias en el campo de la rehabilitación. Lo que la terapia CI nos sugiere es un cambio de paradigma en las neurociencias: atender y reforzar la lesión que queremos rehabilitar acumulando práctica, a base de ejercicios, a la vez que desatendemos las conductas mal adaptadas. Un estudio que muestra la aplicación del paradigma a otras estrategias es la intervención desarrollada por Merzenich y col., (1996); Tallal y col., (1996) para el uso adecuado del idioma en niños disléxicos. Compara niños con funcionamiento normal del idioma con aquellos que presentan dificultad en integrar los sonidos rápidamente. El deterioro fue superado tras un período intensivo y sistemático de entrenamiento de un patrón adecuado a la vez que se desatendía el patrón mal adaptado. En las pruebas de neuroimagen se pudo comprobar diferencia en la organización funcional hemisférica tras dicho entrenamiento lingüístico.

Los estudios señalados nos hablan de una posible reorganización cortical después de una lesión. La suma de todos estos resultados, tras aplicar la rehabilitación, podría contribuir a un paradigma en este campo.

Además de la sistematización de patrones de conducta para conseguir la neuroplasticidad y la formación de neuronas en el cerebro envejecido esta el estilo de vida activo como nos confirman los estudios recientes llevados a cabo por McKhann (2002).

Kemperman y cols., (2002) nos confirman que existe neuroplasticidad en la vejez; tras su investigación aseguran que pueden quintuplicarse las neuronas en el hipocampo en un cerebro neurodegenerativo, si se mantiene a largo plazo en ambiente enriquecido. Sin embargo, a pesar de conocer que llevar una vida activa es beneficioso para la mente (Pate y cols., 1995; Laurin y cols., 2001; Vaillant y

col., 2001) hay poco conocimiento sobre los efectos a nivel molecular y bioquímico (Jones y col., 1980; Van Praag y cols., 2000; Rosenzweig y col., 1996). Esto nos lleva a pensar en la importancia de la estimulación ambiental en el desarrollo del cerebro y, en nuestro caso, para detener el proceso neurodegenerativo de los EA.

4. JUSTIFICACIÓN

Durante muchos años se ha mantenido una actitud nihilista ante la asistencia a pacientes con trastornos cognitivos, especialmente en el caso de las demencias (Fillit y cols., 2000). Este hecho, añadido al escaso conocimiento que entonces había sobre la funcionalidad del cerebro, la infravaloración de las capacidades residuales y la obviedad del proceso degenerativo hizo que muchos centros clínicos no se planteasen como opción terapéutica el entrenamiento cerebral o rehabilitación neuropsicológica (Renshaw y cols., 2001).

Esta situación ha sido todavía más acentuada en el caso de la enfermedad de Alzheimer, y esto ha constituido uno de los principales motivos por los que el tratamiento de estos pacientes habitualmente se reduce a la simple asistencia y control de síntomas. Sin embargo, poco a poco, se ha ido asistiendo al nacimiento y puesta en marcha de estrategias no farmacológicas con la pretensión de mejorar o demorar el deterioro y déficit cognitivo presente en dichos pacientes, lo cual redundará sin duda en un mejor pronóstico y calidad de vida.

Después de una lesión en el SNC el déficit inicial de la conducta, la percepción y habilidad cognitiva frecuentemente es seguida por una recuperación espontánea de la función. Esta recuperación puede ser considerada como un tipo de plasticidad neural. Esta visión se recoge ya en el siglo XIX, promovida por los estudios de Broca. En contraste, la visión tradicional de la neurociencia, durante los primeros tres cuartos del siglo XX ha destacado la poca capacidad de reorganizarse y repararse el cerebro después de una lesión.

En los años 70 vuelve a tomar relevancia el hecho de la reorganización cerebral espontánea del SNC después de una lesión dejando a un lado el enjuiciamiento de si los cambios son pequeños o poco eficaces. Estudios como los de Jackson (1884) manifiestan como los centros más bajos del cerebro sustituyen en función a los centros dañados más superiores. Merzenich y col., (1984); Kaas y cols., (1983); Wall y col., (1971) muestran como el SNC adulto mamífero tiene capacidad para reorganizarse funcionalmente después de una

lesión. Estos estudios junto con otras formulaciones han tenido una influencia importante para el nuevo siglo ya que se sigue la idea de recuperación de las funciones. Recientes descubrimientos sobre como el SNC responde ante una lesión y como readquieren los pacientes los comportamientos perdidos después de ser entrenados promete nuevas terapias de rehabilitación.

La pregunta que nos hacemos es si hay alguna relación entre la recuperación espontánea que ocurre después de una lesión en el SNC y la plasticidad cerebral. Finalmente saber si esta relación puede manipularse para mejorar el potencial de recuperación de un paciente con lesión neurológica.

Para llevar a cabo nuestro trabajo hemos considerado la efectividad de los tratamientos farmacológicos de la memoria. Los resultados de éstos producen beneficios estadísticamente significativos y clínicamente relevantes, entre los que caben destacar: una reducción del grado y la velocidad de la pérdida cognitiva asociada a la progresión de la enfermedad, una reducción del deterioro clínico con el tiempo; un retraso en el momento de la institucionalización del paciente y reduce su dependencia con respecto a sus cuidadores, una mejora sustancial en depresión, apatía o ansiedad, así como una mejora sustancial de las funciones neuropsicológicas (Rockwood y cols.; 2002, Rodríguez y cols., 2002; Ito y col., 2002; Rosler, 2002).

Estudios llevados a cabo por Tárraga, (1993) desde el enfoque de la psicoestimulación cognitiva demuestran la eficacia de la misma, en las funciones cognitivas en el mantenimiento o mejora del deterioro cognitivo. Si bien el grupo de EA tiene una mejoría casi nula respecto a la basal hay que considerar la pérdida que hubieran tenido estos pacientes de no haber participado en un Programa de Psicoestimulación Integral. Según los estudios que elaboran Corey-Bloom y cols., (1993) la pérdida anual va desde 1,8 a 4,2 puntos con una desviación típica que oscila entre 4,3 y 5,0 después de una estimulación cognitiva.

En esta línea se encuentra el estudio de Quayhagen y cols., (1995) llevado a cabo con tres grupos, uno que recibe tratamiento de Estimulación Cognitiva activa, otro Estimulación Cognitiva pasiva y el último un grupo de control. Mientras reciben tratamiento mejora más el que recibe estimulación cognitiva

activa, cuando dejan de recibir tratamiento éstos se mantienen mejor mientras que los sujetos de los otros dos grupos empeoran. Davis y cols., (2001) recogen en otro estudio una mejoría en información personal en sujetos que fueron entrenados con varias estrategias cognitivas.

Desde la perspectiva de las terapias cognitivas la aportación de las investigaciones de Wilson y col., (1992) en cuanto a la importancia de organizar las intervenciones de forma grupal por las ventajas que reporta en refuerzo, imitación de estrategias e interés entre ellos, ha sido de gran ayuda en el diseño de nuestro programa de intervención. Así como los resultados que Hart y col., (1985) recogen en un grupo de terapia de RO modificado que consistía en aplicar principios de aprendizaje, como el refuerzo, a respuestas adecuadas para aumentar el interés de participación de los EA.

Claramente hay límites sobre lo que podemos esperar con la intervención cognitiva-conductual en pacientes no medicados pero combinándola con los tratamientos farmacológicos se puede mejorar el funcionamiento neural, y por consiguiente la efectividad en las funciones cognitivas y conductuales.

En esta línea de investigación se encuentran los estudios llevados a cabo por Heiss y cols. (1994); mediante tratamiento combinado cognitivo-farmacológico, cuyos resultados recogen un aumento en el metabolismo de glucosa después de 6 meses de tratamiento en regiones temporales.

Franco y cols., (2001) llevaron a cabo un estudio en el que combinan el Fármaco con Estimulación Cognitiva, a través de un programa de ordenador; las diferencias que se obtuvieron entre el grupo de control y experimental fueron significativas a favor del grupo experimental en diferentes funciones cognitivas.

Otra línea de investigación que está siendo muy prometedora son los nuevos tratamientos en neurorehabilitación basados en investigación de fenómenos tales como la reorganización cortical después de una lesión sustancial del uso de una de las extremidades o la recuperación de la función lingüística, con terapia del comportamiento (Taub y cols., 2002).

La terapia de movimiento se basa en un mecanismo que los enfermos con daño cerebral manifiestan, conocido como “el no uso sabio” según afirman Taub y cols., (2002). Este término designa que el miembro devastado no se usa dando lugar a un fenómeno de aprendizaje que consiste en reforzar un comportamiento que suprime el movimiento. Frenar este refuerzo y entrenar técnicas por las que este proceso pueda ser superado es el cometido de los tratamientos cognitivos y conductuales.

Liepert y col., (1998) muestran, como sujetos con hemiparesia crónica de la extremidad superior, tras aplicarles terapia de movimiento mejoran el uso del brazo en su vida diaria además de producirse una reorganización cortical. Esta técnica ha sido empleada en otros estudios con resultados igualmente positivos como el llevado a cabo por Liepert y cols., (2000) que tras la rehabilitación observan que el área de excitabilidad, para el músculo entrenado, se había igualado en los dos lados del cerebro. Kopp y col., (1999) en la misma línea llevaron a cabo un estudio del cambio de densidad cerebral a través de pruebas electroencefalográficas. El efecto, después del tratamiento, es la recuperación neuronal ipsilateral de la corteza motora, generando un movimiento de la extremidad afectada. Estos tratamientos se traducen en un cambio de paradigma en el campo de la neurorehabilitación: premiar el entrenamiento sistemático del nuevo patrón conductual además de restringir el patrón espontáneo que organiza el SNC tras la alteración neurológica.

Otras terapias que han surgido a la sombra de la investigación básica son las que provienen del uso de fármacos combinado con entrenamiento conductual para mejorar la recuperación de función tras una lesión del área motora (Feeney, 1997; Goldstein, 1999). Mattsson y cols., (1997) encontraron que un ambiente enriquecido, a través de interacción social, puede afectar positivamente al SNC. Nuevamente y al igual que en los estudios de recuperación de movimientos el aumento del uso del patrón nuevo lleva a una reorganización en la representación cortical afectada. Es posible que esta nueva base nerviosa explique la retención, a largo plazo de las ganancias tanto en el entrenamiento como en la vida diaria.

Es evidente que la mayor parte de estos tratamientos que surgen de la investigación en neurociencia y psicología de la conducta prometan cambios en la rehabilitación. Estas consideraciones apuntan al hecho que los comportamientos pueden tener influencia profunda en la función y organización del SNC y que este efecto puede manipularse como ventaja terapéutica en individuos que presentan lesión neurológica (Taub y cols., 2002).

En base a los estudios revisados hemos podido constatar que tanto el Tratamiento Farmacológico como la Estimulación Cognitiva, de forma independiente, mejoran o detienen el deterioro de los EA durante períodos de tiempo cortos. Dado que esto es así los tratamientos combinados (fármaco y estimulación) pueden doblar la eficacia del tiempo de mejora.

Nuestra investigación sigue en esta línea de aplicar estrategias terapéuticas cognitivas combinadas con fármaco puesto que nos permite disponer de un amplio abanico de recursos terapéuticos que pueden ajustarse a la realidad del enfermo y su entorno durante todo el proceso evolutivo; además de alargar un año la eficacia de la intervención.

5. METODOLOGÍA

5.1. OBJETIVOS GENERALES

1. Nuestro primer objetivo es valorar la eficacia de la terapia combinada (Fármaco y Estimulación Cognitiva) en los EA.
2. Pretendemos potenciar los tratamientos no farmacológicos con el fin de tener un mayor abanico de posibilidades en el abordaje de las distintas fases por las que pasan los EA una vez comenzado su deterioro.
3. En base a los resultados finales divulgar entre los ciudadanos una actitud activa y positiva con los EA y evitar que sean objeto de una atención únicamente asistencial procurando información y formación sobre programas de intervención integral.

5.2. HIPÓTESIS

1. Los sujetos que reciben Tratamiento Combinado de Fármaco y Estimulación Cognitiva mejoran más en funciones cognitivas y estado de ánimo que los que no reciben ningún tratamiento.
2. Los sujetos con enfermedad de Alzheimer que reciben Estimulación Cognitiva mejoran más que los que reciben Tratamiento Farmacológico en las funciones cognitivas.
3. Los sujetos que reciben Tratamiento Farmacológico mejoran en funciones cognitivas específicas con respecto a los que no reciben ningún tratamiento.
4. Los sujetos que reciben Tratamiento Farmacológico mejoran su estado ánimo.
5. Los EA con mayor puntuación en el FAST son los que mejor responden al tratamiento.

5.3. SUJETOS

La muestra está compuesta por 102 EA que asistieron al Centro de Día terapéutico “ODÓN ALONSO” de León entre los años 2001-02. La edad media de los sujetos es de 75,14 años. La participación era de un 67,6% de mujeres y de un 32,4% de hombres. El nivel de estudios era prácticamente en su totalidad primarios.

Se incluyen todos los usuarios del Centro. Los pacientes tienen diagnóstico de demencia, el cual se llevó a cabo por los especialistas del Servicio de Neurología del Hospital Princesa Sofía de la ciudad de León, junto con los especialistas de Geriátrica y Neuropsiquiatría de los Centros de Atención Primaria; según los criterios del DSM-III-R y del NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders of Stroke and the Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association) para la demencia tipo Alzheimer.

Criterios de inclusión:

- Demencia por examen clínico mediante el test Mini-Mental del Folstein (Folstein y cols., 1975).
- Ausencia de alteraciones de conciencia.
- Inicio entre 40 y 80 años.
- Deterioro de la memoria.
- Una o más de las siguientes alteraciones cognitivas:
 - a) Afasia,
 - b) Apraxia,
 - c) Agnosia,
 - d) Capacidad ejecutiva.
- Inicio gradual y disminución cognitiva continuada.

Criterios de exclusión:

- Pérdida de todas las capacidades verbales.
- Requiere ayuda para todas las actividades de la vida diaria.

- Pérdida de las habilidades psicomotoras básicas (Ej.: caminar, sentarse, etc.)
- Incapacidad de expresar emociones adecuadamente.
- El cerebro parece no dar órdenes al cuerpo de lo que debe hacer.
- Aparecen signos y síntomas neurológicos generalizados y corticales.

Han sido excluidos 14 usuarios con un grado de deterioro muy avanzado, demencia grave tanto en la escala del GDS como en la del FAST de Reisberg y cols., (1982), por no considerar su perfil apto para entrar en el estudio.

Los sujetos del estudio I se distribuyeron en cuatro grupos según el siguiente criterio: tipo de tratamiento.

Primer grupo, 20 sujetos con diagnóstico de Alzheimer que recibían tratamiento combinado farmacológico y estimulación cognitiva (A+ F + E).

Segundo grupo, 30 sujetos con diagnóstico de Alzheimer que recibían tratamiento farmacológico pero no estimulación cognitiva (A+ F – E). De este grupo fallecieron dos personas antes de finalizar la investigación.

Tercer grupo, 18 sujetos con diagnóstico de Alzheimer que no recibían tratamiento farmacológico pero si estimulación cognitiva (A – F + E). De este grupo falleció una persona antes de finalizar la investigación.

Cuarto grupo, 20 sujetos con diagnóstico de Alzheimer que no recibían ningún tratamiento (A – F – E).

Los sujetos del estudio II se distribuyeron en cuatro grupos según dos criterios: tipo de tratamiento y nivel de deterioro de FAST.

Primer grupo, 14 sujetos con diagnóstico de Alzheimer que recibían tratamiento combinado, Fármaco y Estimulación Cognitiva (A + F + E); el nivel de deterioro en el FAST era \leq III.

Segundo grupo, 6 sujetos con diagnóstico de Alzheimer que recibían tratamiento combinado, Fármaco y Estimulación Cognitiva (A + F + E); el nivel de FAST era \geq IV.

Tercer grupo, 16 sujetos con diagnóstico de Alzheimer que recibían tratamiento farmacológico, (A + F – E); el nivel de FAST era \leq III.

Cuarto grupo, 14 sujetos con diagnóstico de Alzheimer que recibían tratamiento farmacológico (A + F – E); el nivel de FAST era \geq IV.

5.4. PRUEBAS

Se estudian las puntuaciones obtenidas en diferentes pruebas que valoran el aspecto cognitivo a través del Mini-Mental State Examination (MMSE) de (Folstein y cols., 1975); subescala cognitiva de Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS-Cog) (Rosen y cols., 1984); Escala de Depresión Geriátrica (GDS) (Yesavage y cols., 1983); Estadio clínico evolutivo de demencia mediante la escala de deterioro global (FAST) (Reisberg y cols., 1982).

El *MMSE* (Folstein y cols., 1975) es una exploración clínica que evalúa aspectos relacionados con la función cognitiva como la orientación, la memoria, la atención, el lenguaje y la praxis. Incluye apartados para valorar la capacidad de nombrar objetos, seguir órdenes verbales y escritas, escribir una frase de forma espontánea y copiar figuras geométricas. La puntuación máxima es de 35. Un *MMSE* bajo indica una reducción de la capacidad para el cuidado personal y para la realización de las tareas cotidianas.

ADAS-Cog (Rosen y cols., 1984) es una escala psicométrica sensible con diversos ítems, que evalúa la función cognitiva cuyo deterioro se ha descrito como el síntoma fundamental de la EA. Esta prueba permite explorar elementos seleccionados de la memoria, la orientación, la atención, el razonamiento, el lenguaje y la praxis y se ha validado su uso en pacientes con enfermedad de Alzheimer. La puntuación posible oscila entre 0 y 70, y las puntuaciones más altas indican una alteración cognitiva mayor. La puntuación en los adultos normales de

edad avanzada puede ser muy baja, de 0 ó 1, pero no es raro que sea ligeramente superior en los adultos sin demencia. Se ha observado que la puntuación obtenida en el ADAS-Cog aumenta aproximadamente de 6 a 12 unidades por año en pacientes con EA leve o moderada, sin embargo, en pacientes con enfermedad muy incipiente o muy avanzada la variación puede ser menor, porque la ADAS-Cog no muestra una sensibilidad uniforme a las variaciones durante la evolución de la enfermedad.

La *Escala de Depresión Geriátrica (GDS)* (Yesavage y cols., 1983) es la única escala específicamente construida para ancianos. Es una escala de screening, es decir, de detección de la posible presencia de depresión. Consta de 30 ítems, formulados como preguntas y con respuesta dicotómica (SI/NO). Es una escala autoaplicada. Proporciona una única puntuación que se obtiene sumando cada uno de los 30 ítems. Los puntos de corte recomendados son los siguientes: 0 – 10 normal; entre 11 y 30 posible depresión.

El *Functional Assessment Stages (FAST)* (Reisberg y cols., 1982) se deriva de la Brief Cognitive Rating Scale (BCRS), permite valorar el deterioro cognitivo de modo fácil y rápido. Se utiliza para: a) determinar rápidamente la naturaleza de un deterioro no complicada en sus manifestaciones y evolución; b) una clasificación relativa detallada de estadios; c) diferenciar las complicaciones de la demencia, de la evolución de la misma, y d) facilitar el diagnóstico diferencial.

La escala de FAST se divide en siete etapas:

Etapa I: Adulto Normal: Ningún deterioro funcional. No hay deterioro cognitivo. Ninguna queja subjetiva del déficit de memoria. Ningún déficit de la memoria evidente en entrevistas clínicas.

Etapa II: Adulto Normal más viejo: Conocimiento personal de cierto deterioro funcional.

Deterioro cognitivo muy suave, falta de memoria.

Quejas subjetivas del déficit de memoria frecuentemente en las siguientes áreas:

- a) Olvidándose dónde ha puesto objetos familiares.
- b) Olvidándose de nombres de familiares.

Ninguna evidencia objetiva del déficit de la memoria en entrevista clínica. Ningún déficit objetivo en el uso o situaciones sociales. Preocupación con respecto a los síntomas.

Etapa III: Enfermedad de Alzheimer temprana. Inicio etapa confusional.

Deterioro cognitivo suave.

Manifestaciones en más de una de las siguientes áreas:

- a) El paciente se puede perder al viajar a lugares desconocidos.
- b) Funcionamiento disminuido en el trabajo evidente para sus compañeros.
- c) Déficit de palabra y nombres evidente para sus familiares.
- d) El paciente puede leer un párrafo de un libro y retener poco material de lo leído.
- e) El paciente demuestra disminución en el recuerdo de nombres de personas que acaba de conocer.
- f) El paciente puede perder o extraviar objetos de valor.
- g) El déficit de la concentración puede ser evidente en la exploración clínica.

Evidencia objetiva del déficit de la memoria obtenida solamente con una entrevista intensiva. La negación comienza a ser manifiesta en el paciente. Síntomas acompañados de moderada ansiedad.

Etapa IV: Deterioro cognitivo moderado. Alzheimer suave. Etapa confusional.

Déficit en entrevista clínica cuidadosa.

Déficit manifiesto en las siguientes áreas:

- a) Conocimiento disminuido de acontecimientos actuales y recientes.

- b) Puede exhibir un cierto déficit en memoria.
- c) Déficit en la concentración en la sustracción de series.
- d) Capacidad disminuida para viajar, manejar las finanzas, etc.

Con frecuencia ningún déficit en las siguientes áreas:

- a) Orientación en tiempo y persona.
- b) Reconocimiento de personas y de caras familiares.
- c) Capacidad para viajar a lugares familiares.

Incapacidad para realizar tareas complejas. La negación es el principal mecanismo de defensa. La respuesta afectiva se aplana y la persona se retrae ante situaciones de mayor exigencia.

Etapa V: Deterioro cognitivo moderado severo. Demencia temprana. Alzheimer moderado.

El paciente ya no puede pasar sin cierta ayuda. Durante la entrevista no puede recordar aspectos relevantes de su vida actual, por ejemplo: una dirección o un número de teléfono, los nombres de miembros de su familia (nietos), el nombre del colegio o de la universidad donde estudio. Presenta con frecuencia desorientación temporal (fecha, día de la semana, estación, etc.) o de lugar. Una persona con educación puede tener dificultad para contar hacia atrás desde 40 de 4 en 4 ó desde 20 de 2 en 2. Conservan muchos hechos importantes referentes a ellos mismos y a los demás. Invariablemente saben su propio nombre y el de su cónyuge e hijos. No requieren ayuda para el aseo ni para comer, pero pueden tener dificultad para elegir la ropa que deben ponerse.

Etapa VI: Deterioro cognitivo severo. Demencia media. Alzheimer moderado severo.

Puede olvidarse del nombre de su cónyuge de quien dependen para su supervivencia. Es en parte inconsciente de acontecimientos y experiencias recientes. Conserva algún acontecimiento de su vida pasada, pero es muy incompleto. Generalmente, no es consciente de su

entorno ni en el tiempo ni en el espacio (año, estación, etc.). Puede tener dificultad para contar a partir de 10 hacia atrás y, a veces, hacia delante. Requiere ayuda con actividades de la vida diaria, por ejemplo, puede llegar a ser incontinente (urinaria y fecal), requerirá ayuda para desplazarse, pero de vez en cuando mostrará capacidad para trasladarse a lugares familiares. Frecuente alteración del ritmo diurno. Frecuentemente distingue a las personas familiares de las desconocidas.

Aparecen cambios emocionales y de personalidad. Estos son variables e incluyen:

- a) El comportamiento de delusión, por ejemplo, acusar a su cónyuge de ser un impostor, puede hablar con las figuras imaginarias de su entorno, o con su propio reflejo en el espejo.
- b) Los síntomas obsesivos, por ejemplo, repetir continuamente actividades simples de limpieza.
- c) Síntomas de ansiedad, agitación e incluso comportamientos violentos no existentes hasta entonces.
- d) Abulia cognitiva, por ejemplo, pérdida de fuerza de voluntad por no poder mantener la intencionalidad el tiempo suficiente para determinar una línea de conducta útil.

Etapa VII: Deterioro cognitivo muy severo. Última demencia. Alzheimer severo.

Se pierden todas las capacidades verbales.

Al inicio de este estadio verbalizará palabras y frases concretas, al final del estadio no hay lenguaje, sólo gruñidos. Incontinencia urinaria. Requiere ayuda para el aseo y la alimentación. Pérdida de las habilidades psicomotoras básicas, por ejemplo, capacidad de caminar, sentarse, incorporarse. Incapaz de sonreír. El cerebro ya no parece capaz de decir al cuerpo lo que debe hacer. Aparecen signos y síntomas neurológicos generalizados y corticales.

A partir del estadio VI del FAST los estudios psicométricos carecen de valor en la diferenciación cuantitativa de los síntomas. El FAST, en cambio, permite una rápida diferenciación en subestadios, mostrando una buena correlación con los correspondientes estadios del GDS y BCRS.

La EA pasa, pues, por diferentes etapas, cada una de ellas caracterizada por un progresivo empeoramiento de los síntomas. La propuesta por Reisberg en 1982, clasifica la demencia en siete niveles evolutivos, según las manifestaciones clínicas que apreciamos. Hay que tener en cuenta, como ya se ha señalado, que cada enfermo es distinto y que no todos los pacientes evolucionan siguiendo el mismo patrón. Muchos factores pueden influir en el curso de la enfermedad, como su propia personalidad previa, su historia de vida, el entorno familiar, y las enfermedades concomitantes.

5.5. PROCEDIMIENTO

La temporalización de nuestra investigación se ha planteado a lo largo de un año; las sesiones han sido diarias de lunes a viernes de 3/4 de duración cada una. Los fines de semana las familias reforzaban los ejercicios del apartado de orientación.

La estructura del estudio obedece a las siguientes secuencias:

1. *Durante el primer mes* se llevó a cabo la presentación del proyecto de investigación al Comité ético-médico de los Servicios Hospitalarios de la ciudad de León. Este requerimiento fue necesario porque los usuarios con los que se iba a realizar la investigación procedían de la Seguridad Social y padecían la EA por lo que no tenían capacidad de decisión. Además del proyecto de investigación tuvimos que presentar un modelo de consentimiento informado (Anexo I).

Cuando obtuvimos el visto bueno nos pusimos en contacto con los médicos especialistas que consultaban a EA y realizamos la evaluación inicial. Los

tests fueron: MMSE, ADAS-Cog, Escala de Depresión Geriátrica (GDS) y Functional Assessment Staging (FAST).

2. *Entre el segundo y undécimo mes* se aplicó a los grupos los dos tipos de tratamiento: farmacológico y estimulación cognitiva.

a. *El Tratamiento Farmacológico* consistió en un tratamiento sintomático con donepezilo. La dosis fue de entre 5 y 10 mg administrados una vez al día. Se comenzó administrando 5 mg durante el primer mes y posteriormente los 10 mg. La dosis más alta aporta un beneficio adicional pero los efectos adversos que se asocian a los colinérgicos hizo que la administración del fármaco fuese paulatina. Se indicó que su toma fuese antes de acostarse con o sin alimentos.

Si durante el tratamiento se observaban efectos secundarios como náuseas, vómitos, pérdida de apetito, etc. el médico comprobaba si la medicación se estaba tomando con las comidas. Si los efectos persistían se le recomendaba al paciente que dejara de tomar algunas dosis antes de volver a iniciar la posología de 10 mg.

La absorción del medicamento es rápida y completa lo que significa que la posibilidad de interacciones farmacológicas es mínima; dichas interacciones constituyen un problema importante en la población geriátrica, muchos de los cuales reciben distintas clases de medicamentos concomitantes (Anand y cols., 1996).

b. Para elaborar *el tratamiento de Estimulación Cognitiva* hemos considerado las recomendaciones en pacientes con EA según el nivel de deterioro en la escala clínico evolutiva (FAST). En los niveles III y IV los individuos son capaces de aprender actividades concretas. Las estrategias de intervención van a estar dirigidas a alentar al paciente a involucrarse en actividades concretas que sean significativas para él. Cuanto más exitosas mayor aumento de la autoestima.

Se evitaron actividades que conllevaran la comprensión escrita de textos complejos, resolución de problemas complicados o

conversaciones complejas. En el nivel V los individuos son capaces de recordar direcciones, olvidan afeitarse, desordenan y pierden cosas. No aceptan haber cometido un error y presentan dificultad para resolver los problemas que aparecen. No recuerdan las consignas y carecen de capacidad de programación. Es difícil que se adapten a los cambios, la capacidad de aprendizaje se mantiene muy mermada. Mientras participan en actividades concretas la disfunción aparenta ser menos importante. Pueden imitar actividades. La atención se mantiene durante la realización de la actividad. Las acciones motoras implicadas para lograr un objetivo han de ser familiares; el proceso no debe tener más de 2 ó 3 pasos. Se recomienda la participación en acciones grupales con talleres de estimulación cognitiva, motora y ocupacional (Boada y col., 1998). Las actividades requieren supervisión distanciada. En el nivel VI la persona es incapaz de comprender o predecir el efecto de cualquier acción que lleve a cabo. Las conductas se vuelven confusas. Es capaz de imitar actividades que le son familiares. Las actividades han de incluir un solo paso. Las actividades cognitivas están muy limitadas por la desestructuración del lenguaje hablado, la pérdida de escritura, del cálculo, de praxias, de coordinación viso-motora, alteración de gnosias y el déficit de memoria. No obstante, se deben realizar ejercicios adecuados a sus capacidades residuales para mantener la autoestima. Requieren supervisión continua. Cualquier cambio ambiental ha de acompañarse de apoyo emocional. Debe evitarse la sobreestimulación.

Cuando este estadio se halla muy avanzado la persona realiza movimientos corporales sin propósito por ejemplo se viste y se desviste continuamente, busca sus pertenencias continuamente. A medida que la comunicación verbal se deteriora deben aumentar los gestos. La atención se mantiene por el proceso y no por el resultado de llevar a cabo una actividad. Los movimientos de una actividad se repiten por el placer del ejercicio en concreto. Las actividades han de durar entre 15 y 30 minutos aproximadamente si queremos conseguir

una participación exitosa. Cualquier actividad debe de demostrarse inicialmente.

En este estadio estimular los sentidos es muy gratificante (oler flores, comer galletas, acariciar, escuchar música, mecerse, etc.). En el nivel VII el individuo es incapaz de iniciar cualquier actividad espontáneamente. La atención no se puede mantener más de un minuto. Puede seguir directrices de una palabra. Son muy importantes las caricias, las ayudas visuales y repetir los mensajes. Es importante atender el tono de las palabras y de las acciones con el fin de ofrecer confianza al paciente.

El programa de tratamiento de Estimulación Cognitiva consta de 7 áreas: orientación, esquema corporal, familia y sociedad, autocuidado, reminiscencia, actividades domésticas, animales, personas y cosas.

En *orientación* se realizaron actividades relativas a la orientación temporal: fecha, reloj, situación según el momento del día.

Esquema corporal: se realizan actividades relativas a los diferentes miembros del cuerpo: localización, asociar prendas de vestir con partes del cuerpo, lateralidad, direccionalidad, emociones, etc.

Familia y sociedad: se llevaron a cabo actividades relativas a parentesco, identificación de edades, roles sociales, utilización de medios de transporte, situaciones de relaciones interpersonales, etc.

Autocuidado: las actividades realizadas fueron relativas al aseo personal, situaciones relacionadas con el aspecto físico (peluquería, belleza), vestirse para distintas ocasiones, momentos donde hay que poner atención para que nuestra vida no corra peligro (dejar un fuego encendido, dejar la llave puesta en la puerta, quedarse dormido al lado de un radiador, etc.)

Reminiscencia: las actividades llevadas a cabo se relacionan con rostros públicos, músicas, monumentos, etc.

Actividades domésticas: se llevaron a cabo actividades relacionadas con la limpieza y cuidado del hogar, realizar la compra, hacer la comida, utilización de electrodomésticos, etc.

Personas, animales y cosas: se llevaron a cabo actividades de clasificación, ubicación, cuidados que precisan, relaciones entre ellos, etc.

El programa se llevó a cabo en grupos de 5 personas, el soporte del material era visual a través de ordenador aunque se usó la pantalla de televisión. Se les realizaba diferentes preguntas en base a las imágenes que iban apareciendo teniendo en cuenta dos niveles de dificultad que se reflejaban en la forma de preguntar. Las secuencias que formaban las situaciones presentadas nos servían para reforzar la orientación temporal, por ser ésta en la que mayor dificultad presentan. Pudimos constatar que el trabajo de grupo fue de gran ayuda para mantener el interés y la constancia a lo largo de la duración del tratamiento. Durante el tiempo que duraba la sesión había música de fondo.

3. *En el duodécimo mes* se procedió a evaluar nuevamente aplicando las mismas pruebas que en la evaluación inicial: MMSE, ADAS-Cog, Escala de Depresión Geriátrica (GDS) y FAST.

6. RESULTADOS

Para procesar los datos recogidos y realizar los análisis estadísticos hemos utilizado la aplicación SPSS para Windows (v 10.1).

6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Para llevar a cabo nuestra investigación hemos dividido a los 88 sujetos en dos apartados:

- En el primero, denominado “**Estudio I**”, no se tuvo en cuenta el nivel de FAST, incluyendo a todos los sujetos en la investigación.
- En el segundo, denominado “**Estudio II**”, se clasificaron los grupos según el nivel de FAST.

Las características de cada grupo en que se subdividió el “Estudio I” aparecen en (Tabla 1). El Estudio I, formado por 88 sujetos, de los cuales 30 eran hombres y 58 mujeres, la media de edad es de 75,58 años y DT de 8,00 años. La totalidad de los sujetos presentaba estudios primarios (Gráfico 1) (Gráfico 2):

Tabla 1: Datos de sexo y edad de los sujetos del estudio I.

	Grupo	Hipótesis	N sujetos	Media de edad	DT de edad	Nº de hombres	Nª de Mujeres
Estudio I	I	A+F+E	20	74,20	7,81	7	13
	II	A+F-E	30	78,80	6,63	10	20
	III	A-F+E	18	77,00	7,84	5	13
	IV	A-F-E	20	70,85	8,12	8	12

Gráfico 1: Sexo en el estudio I

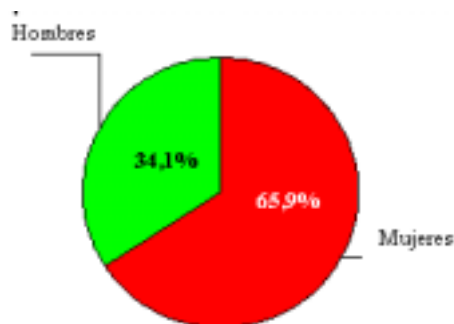
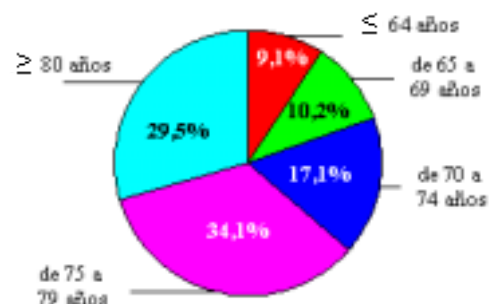


Gráfico 2: Edad en el estudio I



Grupo I (A+F+E): Se le aplicó un *Tratamiento combinado de Fármaco con Estimulación Cognitiva*. Estaba formado por 20 sujetos, de los cuales 7 eran hombres y 13 mujeres, con una media de edad de 74,20 años y DT de 7,81 años. La totalidad de los sujetos presentaba estudios primarios. (Tabla 2) (Gráfico 3) (Gráfico 4)

Tabla 2: Datos de sexo y edad de los sujetos del estudio I, grupo I.

	Núm. Total	Hombres	Mujeres	Media Edad	DT Edad
Grupo I (+F+E)	20	7	13	74,20	7,81

Gráfico 3: Sexo estudio I, grupo I.

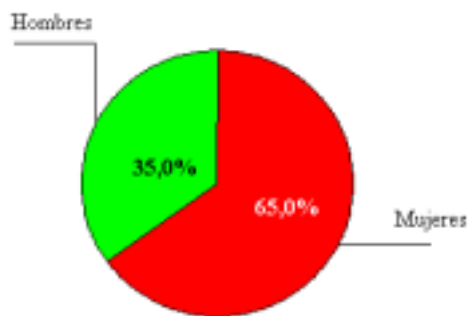
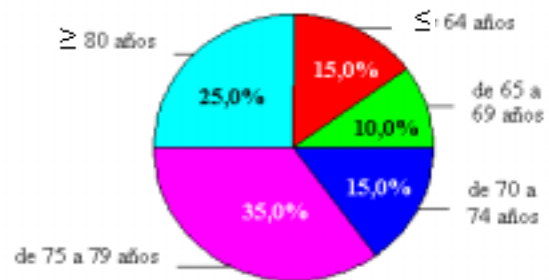


Gráfico 4: Edad estudio I, grupo I.

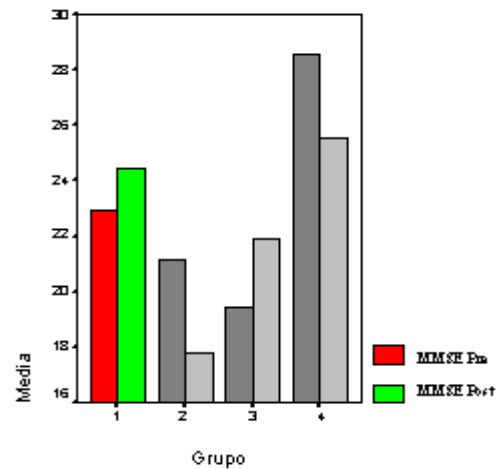


En cuanto al *área cognitiva* los resultados del MMSE PRE ($22,95 \pm 5,01$), POST ($24,45 \pm 5,42$), mientras que sus cuartiles son en el PRE (19,00 – 21,50 – 27,75), en el POST (20,25 – 25,00 – 29,75), con lo que observamos como las puntuaciones del MMSE suben, sin un apreciable aumento de la desviación, por lo que se mantiene prácticamente agrupada en valores más altos. En los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 19,00 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 20,25; vemos que el 50% se hallaba entre los 0,00 y 21,50 pasando a estar entre los 0,00 y 25,00; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 27,75 pasando a estar entre los 0,00 y los 29,75; nos muestran una mejoría en MMSE. (Tabla 3) (Gráfico 5).

Tabla 3: MMSE estudio I, grupo I.

Grupo I (+F+E)	MMSE PRE	MMSE POST
Media	22,95	24,45
DT	5,01	5,42
P 25	19,00	20,25
P 50	21,50	25,00
P 75	27,75	29,75

Gráfico 5: MMSE estudio I, grupo I.

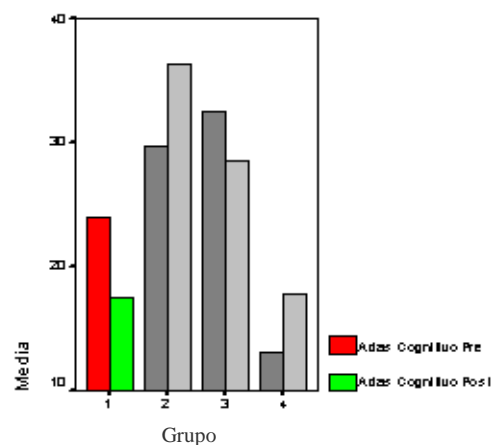


En el ADAS cognitivo PRE ($23,95 \pm 10,34$), POST ($17,55 \pm 9,53$), con cuartiles PRE (15,00 – 22,50 – 30,50), y POST (11,25 – 15,00 – 21,75), con lo que observamos como las puntuaciones del ADAS cognitivo bajan, con un ligero descenso de la desviación, por lo que se agrupan ligeramente en valores más bajos. En los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 15,00 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 11,25; vemos que el 50% se hallaba entre los 0,00 y 22,50 pasando a estar entre 0,00 y 15,00; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 30,50 pasando a estar entre los 0,00 y los 21,75; nos muestran una apreciable mejoría en ADAS Cognitivo. (Tabla 4) (Gráfico 6).

Tabla 4: ADAS cog. estudio I, gr I.

Grupo I (+F+E)	ADAS PRE	ADAS POST
Media	23,95	17,55
DT	10,34	9,53
P 25	15,00	11,25
P 50	22,50	15,00
P 75	30,50	21,75

Gráfico 6: ADAS cog. estudio I, gr I.

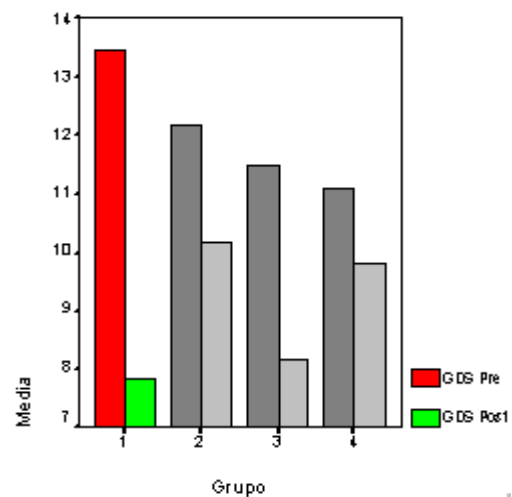


En cuanto al *área afectiva* los resultados de depresión (GDS) PRE (13,45 \pm 4,95), POST (7,85 \pm 6,12), y sus cuartiles PRE (9,50 – 13,50 – 17,00), POST (4,25 – 5,00 – 10,50), con lo que observamos como las puntuaciones del GDS bajan, con un pequeño aumento de la desviación, por lo que se dispersan ligeramente entre valores más bajos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 9,50 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 4,25; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 13,50 pasando a estar entre 0,00 y 5,00; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 17,00 pasando a estar entre los 0,00 y los 10,50; nos muestran una notable mejoría en GDS. (Tabla 5) (Gráfico 7).

Tabla 5: GDS estudio I, grupo I.

Grupo I (+F+E)	GDS PRE	GDS POST
Media	13,45	7,85
DT	4,95	6,12
P 25	9,50	4,25
P 50	13,50	5,00
P 75	17,00	10,50

Gráfico 7: GDS estudio I, grupo I.

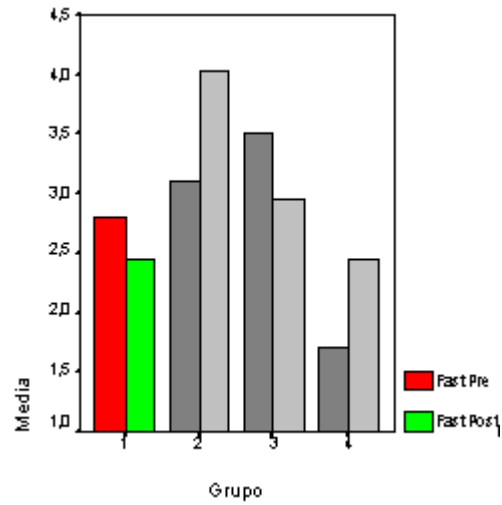


En cuanto al *nivel de deterioro clínico evolutivo* en el FAST PRE (2,80 \pm 1,01), POST (2,45 \pm 1,10), con cuartiles PRE (2,00 – 3,00 – 4,00), POST (1,25 – 2,50 – 3,00), con lo que observamos como las puntuaciones del FAST bajan, sin apreciables cambios en la desviación, por lo que se mantienen agrupados en valores más bajos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 2,00 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 1,25; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 3,00 pasando a estar entre 0,00 y 2,50; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 4,00 pasando a estar entre los 0,00 y los 3,00; nos muestran una mejoría en FAST. (Tabla 6) (Gráfico 8).

Tabla 6: FAST estudio I, grupo I.

Grupo I (+F+E)	FAST PRE	FAST POST
Media	2,80	2,45
DT	1,01	1,10
P 25	2,00	1,25
P 50	3,00	2,50
P 75	4,00	3,00

Gráfico 8: FAST estudio I, grupo I.



- Grupo II (A+F-E):** Se le aplicó un *Tratamiento de Fármaco sin Estimulación Cognitiva*. Estaba formado por 30 sujetos, de los cuales 10 eran hombres y 20 mujeres, con una media de edad de 78,80 años y DT de 6,63 años. La totalidad de los sujetos presentaba estudios primarios. (Tabla 7) (Gráfico 9) (Gráfico 10).

Tabla 7: Datos de sexo y edad de los sujetos del estudio I, grupo II.

	Núm. Total	Hombres	Mujeres	Media Edad	DT Edad
Grupo II (+F-E)	30	10	20	78,80	6,63

Gráfico 9: Sexo estudio I, grupo II.

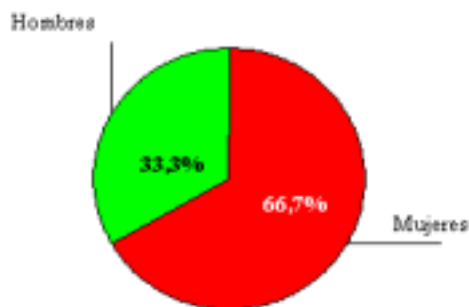
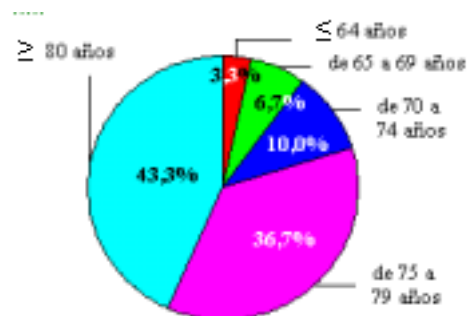


Gráfico 10: Edad estudio I, grupo II.

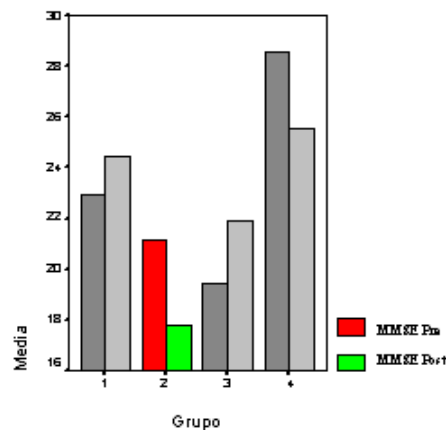


En cuanto al *área cognitiva* los resultados del MMSE PRE ($21,17 \pm 7,56$), POST ($17,80 \pm 7,59$), mientras que sus cuartiles son en el PRE (14,75 – 22,00 – 28,25), en el POST (10,75 – 20,00 – 23,00), con lo que observamos como las puntuaciones del MMSE bajan, sin apreciables cambios en la desviación, por lo que se mantiene agrupada en valores más bajos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 14,75 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 10,75; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 22,00 pasando a estar entre 0,00 y 20,00; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 28,25 pasando a estar entre los 0,00 y los 23,00; nos muestran un empeoramiento en MMSE. (Tabla 8) (Gráfico 11).

Tabla 8: MMSE estudio I, grupo II.

Grupo II (+F-E)	MMSE PRE	MMSE POST
Media	21,17	17,80
DT	7,56	7,59
P 25	14,75	10,75
P 50	22,00	20,00
P 75	28,25	23,00

Gráfico 11: MMSE estudio I, grupo II.

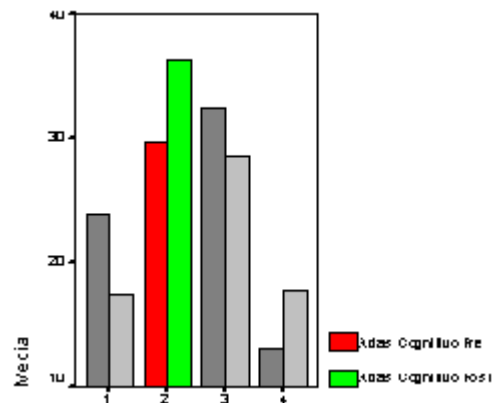


En el ADAS cognitivo PRE ($29,77 \pm 12,52$), POST ($36,37 \pm 16,21$), con cuartiles PRE (21,75 – 30,00 – 36,25), y POST (20,75 – 37,50 – 50,00), con lo que observamos como las puntuaciones del ADAS cognitivo suben, con un aumento de la desviación, por lo que se desagrupan ligeramente en valores más altos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 21,75 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 20,75; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 30,00 pasando a estar entre 0,00 y 37,50; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 36,25 pasando a estar entre los 0,00 y los 50,00; nos muestran un empeoramiento apreciable en ADAS Cognitivo. (Tabla 9) (Gráfico 12).

Tabla 9: ADAS cog. estudio I, gr II.

Grupo II (+F-E)	ADAS PRE	ADAS POST
Media	29,77	36,37
DT	12,52	16,21
P 25	21,75	20,75
P 50	30,00	37,50
P 75	36,25	50,00

Gráfico 12: ADAS cog. estudio I, gr II.

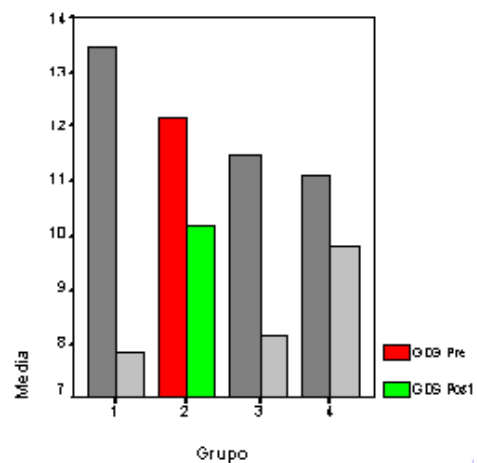


En cuanto al *área afectiva* los resultados de depresión (GDS) PRE ($12,20 \pm 5,83$), POST ($10,17 \pm 6,96$), y sus cuartiles PRE (9,00 – 12,00 – 17,00), POST (4,75 – 8,00 – 17,25), con lo que observamos como las puntuaciones del GDS bajan, con un aumento de la desviación, por lo que se dispersan entre valores más bajos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 9,00 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 4,75; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 12,00 pasando a estar entre 0,00 y 8,00; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 17,00 pasando a estar entre los 0,00 y los 17,25; nos muestran una mejoría en GDS. (Tabla 10) (Gráfico 13).

Tabla 10: GDS estudio I, grupo II.

Grupo II (+F-E)	GDS PRE	GDS POST
Media	12,20	10,17
DT	5,83	6,96
P 25	9,00	4,75
P 50	12,00	8,00
P 75	17,00	17,25

Gráfico 13: GDS estudio I, grupo II.

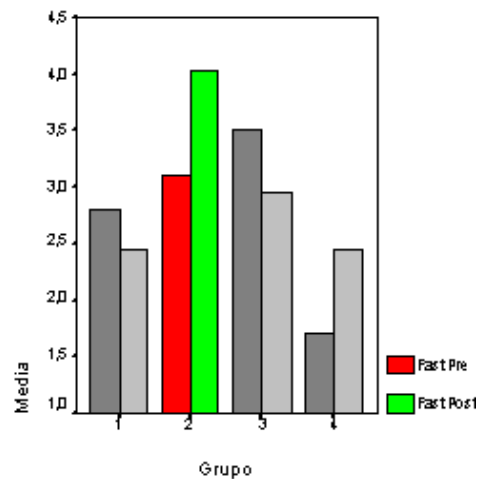


En cuanto al *nivel de deterioro clínico evolutivo* en el FAST PRE ($3,10 \pm 1,63$), POST ($4,03 \pm 1,69$), con cuartiles PRE (2,00 – 3,00 – 4,25), POST (3,00 – 3,00 – 6,00), con lo que observamos como las puntuaciones del FAST suben, sin apreciables cambios en la desviación, por lo que se mantienen agrupados en valores más altos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 2,00 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 3,00; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 3,00 pasando a estar entre 0,00 y 3,00; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 4,25 pasando a estar entre los 0,00 y los 6,00; nos muestran un empeoramiento en FAST. (Tabla 11) (Gráfico 14).

Tabla 11: FAST estudio I, grupo II.

Grupo II (+F-E)	FAST PRE	FAST POST
Media	3,10	4,03
DT	1,63	1,69
P 25	2,00	3,00
P 50	3,00	3,00
P 75	4,25	6,00

Gráfico 14: FAST estudio I, grupo II.



- **Grupo III (A-F+E):** Se le aplicó un Tratamiento de Estimulación Cognitiva sin Fármaco. Estaba formado por 18 sujetos, de los cuales 5 eran hombres y 13 mujeres, con una media de edad de 77,00 años y DT de 7,84 años. La totalidad de los sujetos presentaba estudios primarios. (Tabla 12) (Gráfico 15) (Gráfico 16).

Tabla 12: Datos de sexo y edad de los sujetos del estudio I, grupo III.

	Núm. Total	Hombres	Mujeres	Media Edad	DT Edad
Grupo III (-F+E)	18	5	13	77,00	7,84

Gráfico 15: Sexo estudio I, grupo III.

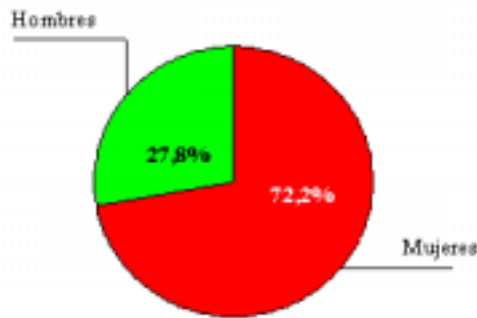
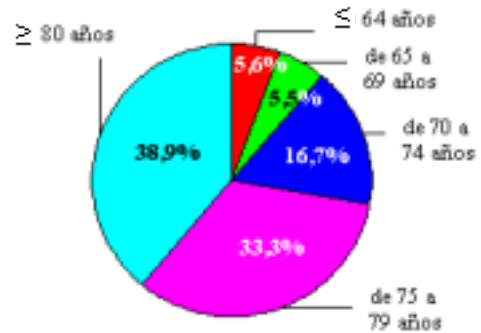


Gráfico 16: Edad estudio I, grupo III.

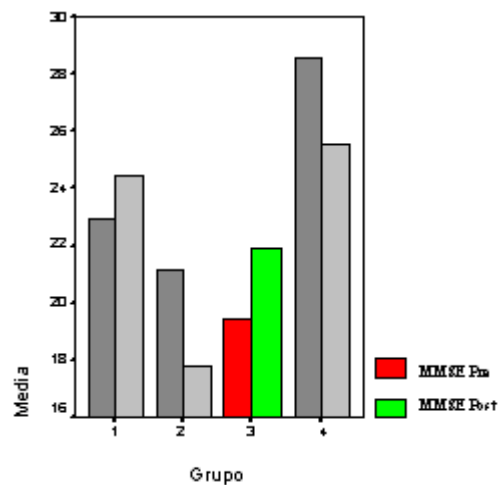


En cuanto al *área cognitiva* los resultados del MMSE PRE ($19,44 \pm 8,18$), POST ($21,89 \pm 7,93$), mientras que sus cuartiles son en el PRE (12,75 – 19,00 – 28,50), en el POST (16,25 – 23,00 – 30,00), con lo que observamos como las puntuaciones del MMSE suben, sin apreciables cambios en la desviación, por lo que se mantiene agrupada en valores más altos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 12,75 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 16,25; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 19,00 pasando a estar entre 0,00 y 23,00; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 28,50 pasando a estar entre los 0,00 y los 30,00; nos muestran una mejoría en MMSE. (Tabla 13) (Gráfico 17).

Tabla 13: MMSE estudio I, grupo III.

Grupo III (-F+E)	MMSE PRE	MMSE POST
Media	19,44	21,89
DT	8,18	7,93
P 25	12,75	16,25
P 50	19,00	23,00
P 75	28,50	30,00

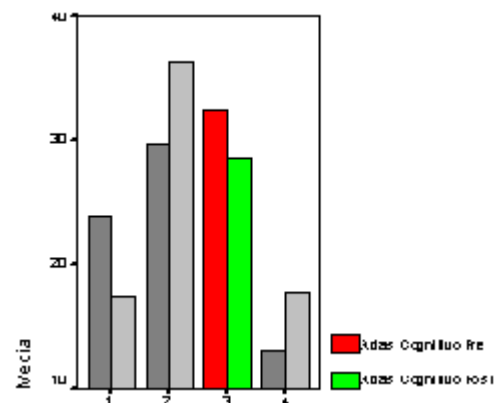
Gráfico 17: MMSE estudio I, grupo III.



En el ADAS cognitivo PRE ($32,50 \pm 18,28$), POST ($28,56 \pm 21,02$), con cuartiles PRE (16,50 – 28,50 – 48,50), y POST (9,75 – 25,00 – 46,00), con lo que observamos como las puntuaciones del ADAS cognitivo bajan, con un aumento de la desviación, por lo que se desagrupan ligeramente en valores más bajos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 16,50 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 9,75; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 28,50 pasando a estar entre 0,00 y 25,00; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 48,50 pasando a estar entre los 0,00 y los 46,00; nos muestran una mejoría apreciable en ADAS Cognitivo. (Tabla 14) (Gráfico 18).

Tabla 14: ADAS cog. estudio I, gr III. Gráfico 18: ADAS cog. estudio I, gr III.

Grupo III (-F+E)	ADAS PRE	ADAS POST
Media	32,50	28,56
DT	18,28	21,02
P 25	16,50	9,75
P 50	28,50	25,00
P 75	48,50	46,00

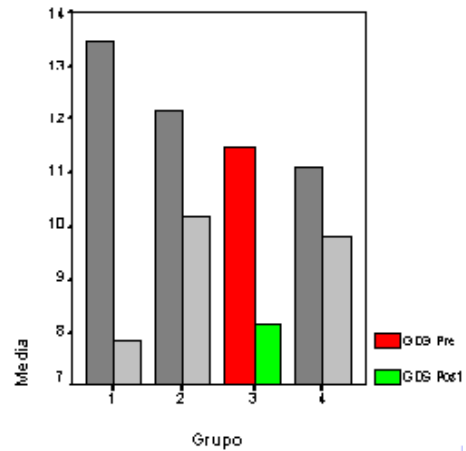


En cuanto al *área afectiva* los resultados de depresión (GDS) PRE ($11,50 \pm 6,17$), POST ($8,17 \pm 4,66$), y sus cuartiles PRE (6,50 – 9,50 – 16,75), POST (3,75 – 8,50 – 10,50), con lo que observamos como las puntuaciones del GDS bajan, con una reducción de la desviación, por lo que se agrupan entre valores más bajos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 6,50 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 3,75; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 9,50 pasando a estar entre 0,00 y 8,50; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 16,75 pasando a estar entre los 0,00 y los 10,50; nos muestran una apreciable mejoría en GDS. (Tabla 15) (Gráfico 19).

Tabla 15: GDS estudio I, grupo III.

Grupo III (-F+E)	GDS PRE	GDS POST
Media	11,50	8,17
DT	6,17	4,66
P 25	6,50	3,75
P 50	9,50	8,50
P 75	16,75	10,50

Gráfico 19: GDS estudio I, grupo III.

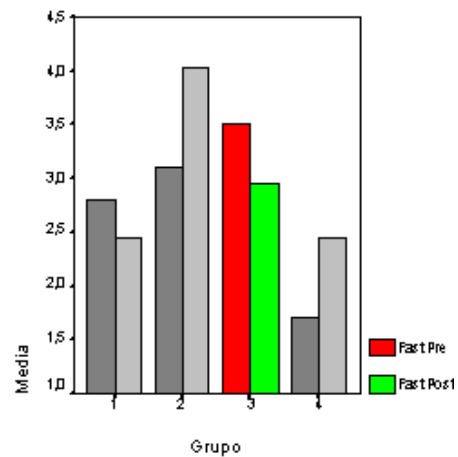


En cuanto al *nivel de deterioro clínico evolutivo* en el FAST PRE ($3,50 \pm 1,79$), POST ($2,94 \pm 1,73$), con cuartiles PRE (1,75 – 3,50 – 5,00), POST (1,00 – 3,00 – 4,25), con lo que observamos como las puntuaciones del FAST bajan, sin apreciables cambios en la desviación, por lo que se mantienen agrupados en valores más bajos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 1,75 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 1,00; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 3,50 pasando a estar entre 0,00 y 3,00; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 5,00 pasando a estar entre los 0,00 y los 4,25; nos muestran una mejoría en FAST. (Tabla 16) (Gráfico 20).

Tabla 16: FAST estudio I, grupo III.

Grupo III (-F+E)	FAST PRE	FAST POST
Media	3,50	2,94
DT	1,79	1,73
P 25	1,75	1,00
P 50	3,50	3,00
P 75	5,00	4,25

Gráfico 20: FAST estudio I, grupo III.



- **Grupo IV (A-F-E):** No se le aplicó ningún Tratamiento. Estaba formado por 20 sujetos, de los cuales 8 eran hombres y 12 mujeres, con una media de edad de 70,85 años y DT de 8,12 años. La totalidad de los sujetos presentaba estudios primarios. (Tabla 17) (Gráfico 21) (Gráfico 22).

Tabla 17: Datos de sexo y edad de los sujetos del estudio I, grupo IV.

	Núm. Total	Hombres	Mujeres	Media Edad	DT Edad
Grupo IV (-F-E)	20	8	12	70,85	8,12

Gráfico 21: Sexo estudio I, grupo IV.

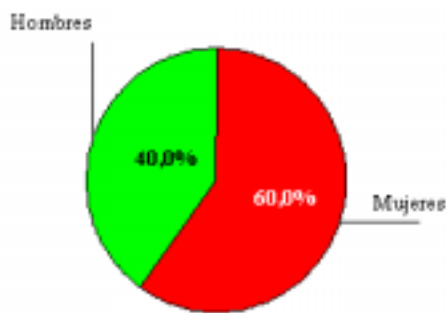
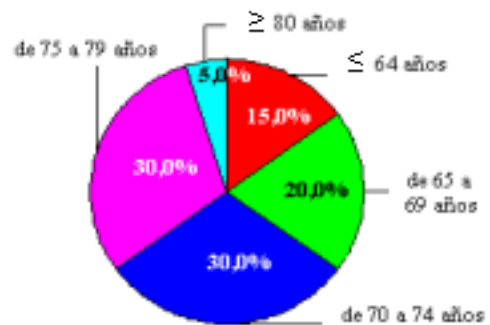


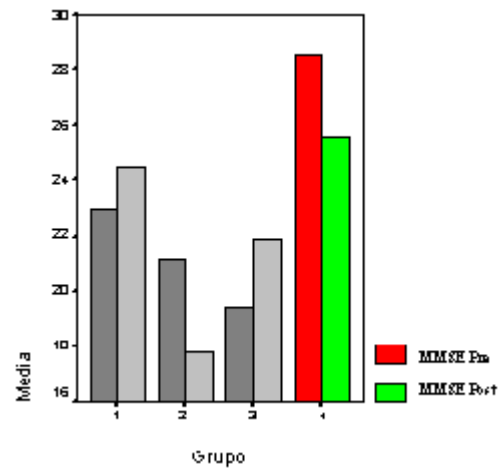
Gráfico 22: Edad estudio I, grupo IV.



En cuanto al *área cognitiva* los resultados del MMSE PRE ($28,55 \pm 2,33$), POST ($25,50 \pm 3,07$), mientras que sus cuartiles son en el PRE (27,00 – 28,50 – 30,00), en el POST (23,25 – 24,50 – 28,00), con lo que observamos como las puntuaciones del MMSE bajan, con un ligero aumento en la desviación, por lo que se desagrupa ligeramente en valores más bajos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 27,00 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 23,25; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 28,50 pasando a estar entre 0,00 y 24,50; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 30,00 pasando a estar entre los 0,00 y los 28,00; nos muestran un empeoramiento en MMSE. (Tabla 18) (Gráfico 23).

Tabla 18: MMSE estudio I, grupo IV. Gráfico 23: MMSE estudio I, grupo IV.

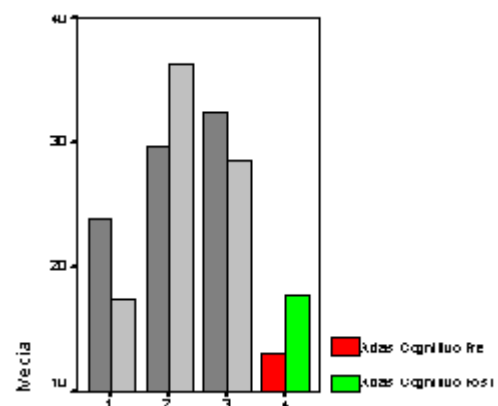
Grupo IV (-F-E)	MMSE PRE	MMSE POST
Media	28,55	25,50
DT	2,33	3,07
P 25	27,00	23,25
P 50	28,50	24,50
P 75	30,00	28,00



En el ADAS cognitivo PRE ($13,20 \pm 6,20$), POST ($17,80 \pm 9,08$), con cuartiles PRE (9,00 – 12,00 – 16,50), y POST (12,25 – 15,50 – 20,00), con lo que observamos como las puntuaciones del ADAS cognitivo suben, con un aumento de la desviación, por lo que se desagrupan en valores más altos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 9,00 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 12,25; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 12,00 pasando a estar entre 0,00 y 15,50; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 16,50 pasando a estar entre los 0,00 y los 20,00; nos muestran un empeoramiento apreciable en ADAS Cognitivo. (Tabla 19) (Gráfico 24).

Tabla 19: ADAS cog. estudio I, gr IV. Gráfico 24: ADAS cog. estudio I, gr IV.

Grupo IV (-F-E)	ADAS PRE	ADAS POST
Media	13,20	17,80
DT	6,20	9,08
P 25	9,00	12,25
P 50	12,00	15,50
P 75	16,50	20,00

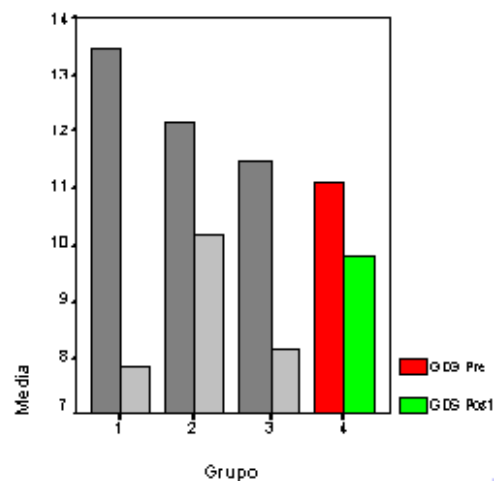


En cuanto al *área afectiva* los resultados de depresión (GDS) PRE ($11,10 \pm 7,00$), POST ($9,80 \pm 6,65$), y sus cuartiles PRE (3,25 – 12,00 – 16,75), POST (3,50 – 8,00 – 16,50), con lo que observamos como las puntuaciones del GDS bajan, con una inapreciable reducción de la desviación, por lo que se mantienen agrupados entre valores más bajos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 3,25 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 3,50; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 12,00 pasando a estar entre 0,00 y 8,00; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 16,75 pasando a estar entre los 0,00 y los 16,00; nos muestran una mejoría en GDS. (Tabla 20) (Gráfico 25).

Tabla 20: GDS estudio I, grupo IV.

Grupo IV (-F-E)	GDS PRE	GDS POST
Media	11,10	9,80
DT	7,00	6,65
P 25	3,25	3,50
P 50	12,00	8,00
P 75	16,75	16,50

Gráfico 25: GDS estudio I, grupo IV.

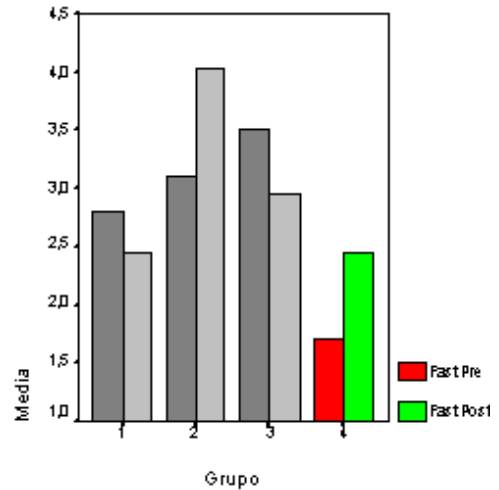


En cuanto al *nivel de deterioro clínico evolutivo* en el FAST PRE ($1,70 \pm 0,57$), POST ($2,45 \pm 0,76$), con cuartiles PRE (1,00 – 2,00 – 2,00), POST (2,00 – 2,50 – 3,00), con lo que observamos como las puntuaciones del FAST suben, sin apreciables cambios en la desviación, por lo que se mantienen agrupados en valores más altos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 1,00 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 2,00; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 2,00 pasando a estar entre 0,00 y 2,50; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 2,00 pasando a estar entre los 0,00 y los 3,00; nos muestran un empeoramiento en FAST. (Tabla 21) (Gráfico 26).

Tabla 21: FAST estudio I, grupo IV.

Grupo IV (-F-E)	FAST PRE	FAST POST
Media	1,70	2,45
DT	0,57	0,76
P 25	1,00	2,00
P 50	2,00	2,50
P 75	2,00	3,00

Gráfico 26: FAST estudio I, grupo IV.



Las características de cada grupo en que se subdividió el “Estudio II” aparecen en (Tabla 22). El Estudio II, formado por 50 sujetos, 17 eran hombres y 33 mujeres, la media de edad es de 76,96 años y DT de 7,40 años. La totalidad de los sujetos presentaba estudios primarios (Gráfico 27) (Gráfico 28).

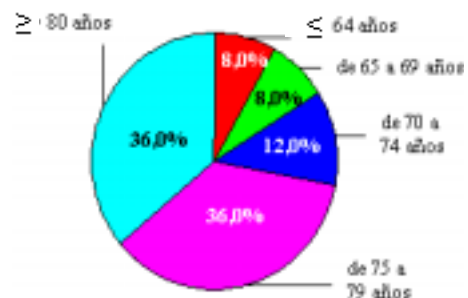
Tabla 22: Datos de sexo y edad de los sujetos del estudio II.

	Grupo	Hipótesis	N sujetos	Media de edad	DT de edad	Nº de hombres	Nª de Mujeres
Estudio II	I	A+F+E	14	73,43	8,72	6	8
	II	A+F+E	6	76,00	5,33	1	5
	III	A+F-E	16	77,75	5,53	7	9
	IV	A+F-E	14	80,00	7,73	3	11

Gráfico 27: Sexo en el estudio II



Gráfico 28: Edad en el estudio II



- **Grupo I (A+F+E):** Se le aplicó un *Tratamiento combinado de Fármaco con Estimulación Cognitiva*, con un nivel de FAST entre I y III. Estaba formado por 14 sujetos, de los cuales 6 eran hombres y 8 mujeres, con una media de edad de 73,43 años y DT de 8,72 años. La totalidad de los sujetos presentaba estudios primarios. (Tabla 23) (Gráfico 29) (Gráfico 30).

Tabla 23: Datos de sexo y edad de los sujetos del estudio II, grupo I.

	Núm. Total	Hombres	Mujeres	Media Edad	DT Edad
Grupo I (+F+E)	14	6	8	73,43	8,72

Gráfico 29: Sexo estudio II, grupo I.

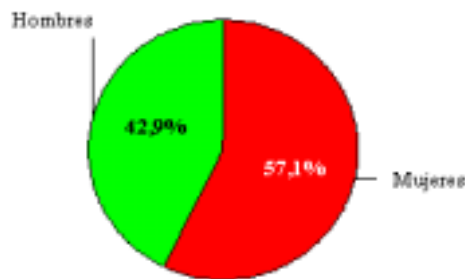
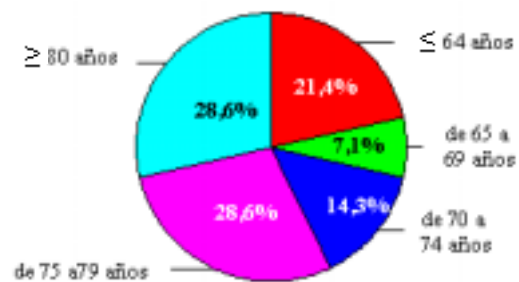


Gráfico 30: Edad estudio II, grupo I.

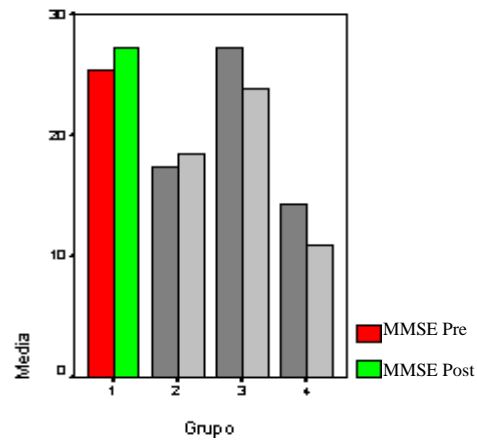


En cuanto al *área cognitiva* los resultados del MMSE PRE ($25,36 \pm 3,73$), POST ($27,07 \pm 3,69$), mientras que sus cuartiles son en el PRE (21,00 – 26,50 – 29,00), en el POST (23,75 – 27,00 – 30,25), con lo que observamos como las puntuaciones del MMSE suben, con un ligero descenso en la desviación, por lo que se agrupan ligeramente en valores más altos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 21,00 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 23,75; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 26,50 pasando a estar entre 0,00 y 27,00; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 29,00 pasando a estar entre los 0,00 y los 30,25; nos muestran una mejoría en MMSE. (Tabla 24) (Gráfico 31).

Tabla 24: MMSE estudio II, grupo I.

Grupo I (+F+E)	MMSE PRE	MMSE POST
Media	25,36	27,07
DT	3,73	3,69
P 25	21,00	23,75
P 50	26,50	27,00
P 75	29,00	30,25

Gráfico 31: MMSE estudio II, grupo I.

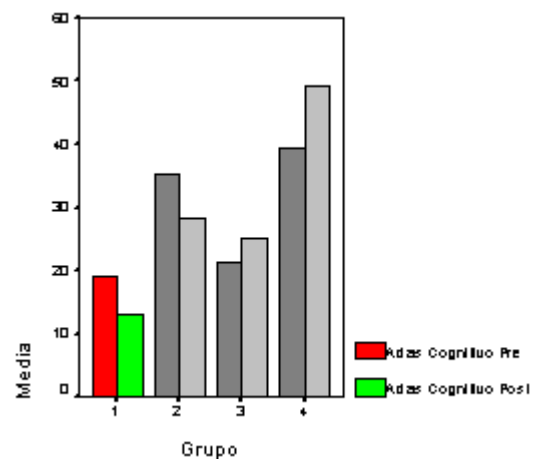


En el ADAS cognitivo PRE ($19,07 \pm 6,23$), POST ($12,93 \pm 3,08$), con cuartiles PRE (14,00 – 16,50 – 25,00), y POST (10,00 – 12,00 – 16,00), con lo que observamos como las puntuaciones del ADAS cognitivo bajan, con una disminución de la desviación, por lo que se agrupan en valores más bajos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 14,00 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 10,00; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 16,50 pasando a estar entre 0,00 y 12,00; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 25,00 pasando a estar entre los 0,00 y los 16,00; nos muestran una mejoría apreciable en ADAS Cognitivo. (Tabla 25) (Gráfico 32).

Tabla 25: ADAS cog. est. II, gr. I.

Grupo I (+F+E)	ADAS PRE	ADAS POST
Media	19,07	12,93
DT	6,23	3,08
P 25	14,00	10,00
P 50	16,50	12,00
P 75	25,00	16,00

Gráfico 32: ADAS cog. est. II, gr. I.

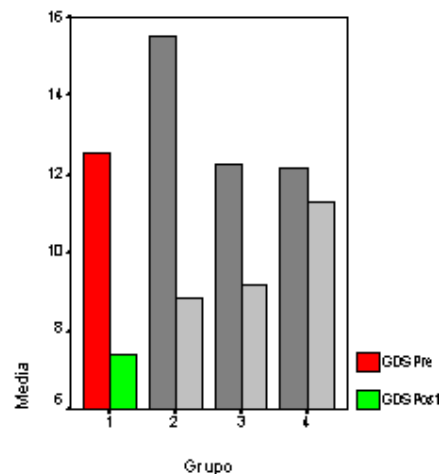


En cuanto al *área afectiva* los resultados de depresión (GDS) PRE ($12,57 \pm 5,52$), POST ($7,43 \pm 6,36$), y sus cuartiles PRE (7,50 – 13,00 – 15,50), POST (4,25 – 5,00 – 8,75), con lo que observamos como las puntuaciones del GDS bajan, con un ligero aumento de la desviación, por lo que se desagrupan ligeramente entre valores más bajos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 7,50 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 4,25; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 13,00 pasando a estar entre 0,00 y 5,00; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 15,50 pasando a estar entre los 0,00 y los 8,75; nos muestran una mejoría en GDS. (Tabla 26) (Gráfico 33).

Tabla 26: GDS estudio II, grupo I.

Grupo I (+F+E)	GDS PRE	GDS POST
Media	12,57	7,43
DT	5,52	6,36
P 25	7,50	4,25
P 50	13,00	5,00
P 75	15,50	8,75

Gráfico 33: GDS estudio II, grupo I.

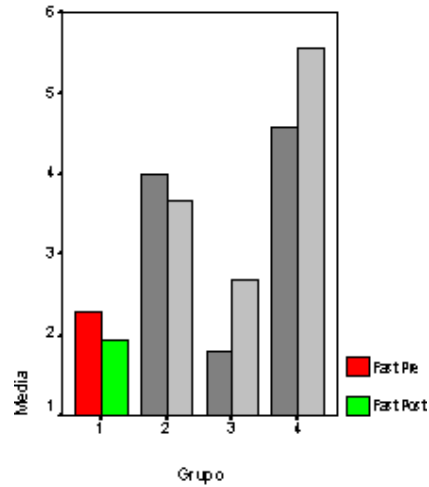


En cuanto al *nivel de deterioro clínico evolutivo* en el FAST PRE ($2,29 \pm 0,73$), POST ($1,93 \pm 0,83$), con cuartiles PRE (2,00 – 2,00 – 3,00), POST (1,00 – 2,00 – 3,00), con lo que observamos como las puntuaciones del FAST bajan, sin apreciables cambios en la desviación, por lo que se mantienen agrupados en valores más bajos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 2,00 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 1,00; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 2,00 pasando a estar entre 0,00 y 2,00; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 3,00 pasando a estar entre los 0,00 y los 3,00; nos muestran una mejoría en FAST. (Tabla 27) (Gráfico 34).

Tabla 27: FAST estudio II, grupo I.

Grupo I (+F+E)	FAST PRE	FAST POST
Media	2,29	1,93
DT	0,73	0,83
P 25	2,00	1,00
P 50	2,00	2,00
P 75	3,00	3,00

Gráfico 34: FAST estudio II, grupo I.



- Grupo II (A+F+E):** Se le aplicó un *Tratamiento combinado de Fármaco con Estimulación Cognitiva*, con un nivel de FAST entre IV y VII. Estaba formado por 6 sujetos, de los cuales 1 era hombre y 5 mujeres, con una media de edad de 76,00 años y DT de 5,33 años. La totalidad de los sujetos presentaba estudios primarios. (Tabla 28) (Gráfico 35) (Gráfico 36).

Tabla 28: Datos de sexo y edad de los sujetos del estudio II, grupo II.

	Núm. Total	Hombres	Mujeres	Media Edad	DT Edad
Grupo II (+F+E)	6	1	5	76,00	5,33

Gráfico 35: Sexo estudio II, grupo II.

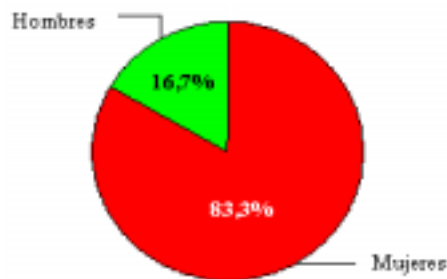
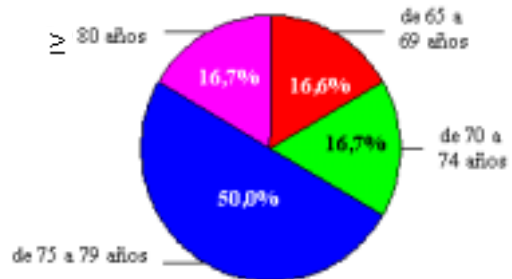


Gráfico 36: Edad estudio II, grupo II.

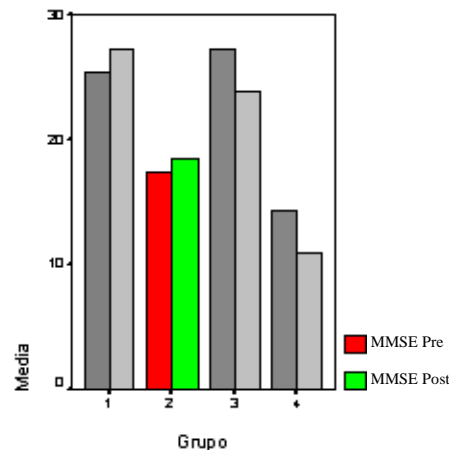


En cuanto al *área cognitiva* los resultados del MMSE PRE ($17,33 \pm 2,25$), POST ($18,33 \pm 3,50$), mientras que sus cuartiles son en el PRE (14,75 – 18,50 – 19,00), en el POST (15,50 – 18,00 – 21,00), con lo que observamos como las puntuaciones del MMSE suben, con un ligero aumento en la desviación, por lo que se desagrupan ligeramente en valores más altos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 14,75 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 15,50; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 18,50 pasando a estar entre 0,00 y 18,00; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 19,00 pasando a estar entre los 0,00 y los 21,00; nos muestran una mejoría en MMSE. (Tabla 29) (Gráfico 37).

Tabla 29: MMSE estudio II, grupo II.

Gráfico 37: MMSE estudio II, grupo II.

Grupo II (+F+E)	MMSE PRE	MMSE POST
Media	17,33	18,33
DT	2,25	3,50
P 25	14,75	15,50
P 50	18,50	18,00
P 75	19,00	21,00

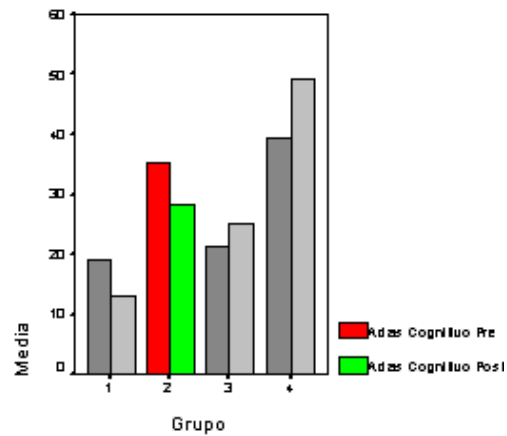


En el ADAS cognitivo PRE ($35,33 \pm 9,14$), POST ($28,33 \pm 11,02$), con cuartiles PRE (28,00 – 32,50 – 45,75), y POST (21,00 – 26,50 – 35,25), con lo que observamos como las puntuaciones del ADAS cognitivo bajan, con un aumento de la desviación, por lo que se desagrupan en valores más bajos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 28,00 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 21,00; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 32,50 pasando a estar entre 0,00 y 26,50; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 45,75 pasando a estar entre los 0,00 y los 35,25; nos muestran una mejoría apreciable en ADAS Cognitivo. (Tabla 30) (Gráfico 38).

Tabla 30: ADAS cog. est. II, gr. II.

Grupo II (+F+E)	ADAS PRE	ADAS POST
Media	35,33	28,33
DT	9,14	11,02
P 25	28,00	21,00
P 50	32,50	26,50
P 75	45,75	35,25

Gráfico 38: ADAS cog. est. II, gr. II.

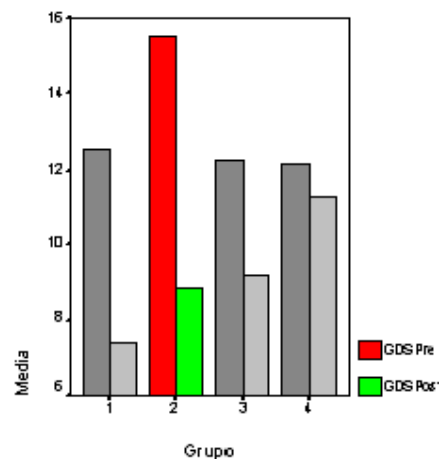


En cuanto al *área afectiva* los resultados de depresión (GDS) PRE (15,50 \pm 2,59), POST (8,83 \pm 5,95), y sus cuartiles PRE (13,25 – 16,50 – 17,25), POST (3,75 – 7,00 – 15,50), con lo que observamos como las puntuaciones del GDS bajan, con un aumento de la desviación, por lo que se desagrupan entre valores más bajos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 13,25 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 3,75; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 16,50 pasando a estar entre 0,00 y 7,00; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 17,25 pasando a estar entre los 0,00 y los 15,50; nos muestran una mejoría en GDS. (Tabla 31) (Gráfico 39).

Tabla 31: GDS estudio II, grupo II.

Grupo II (+F+E)	GDS PRE	GDS POST
Media	15,50	8,83
DT	2,59	5,95
P 25	13,25	3,75
P 50	16,50	7,00
P 75	17,25	15,50

Gráfico 39: GDS estudio II, grupo II.

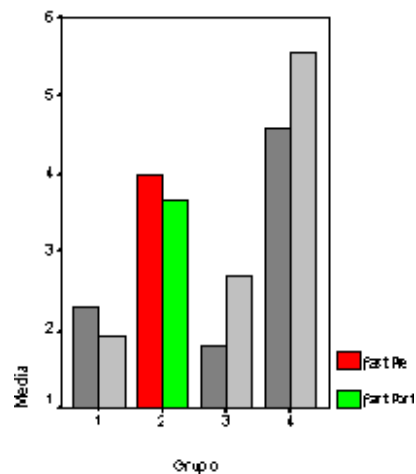


En cuanto al *nivel de deterioro clínico evolutivo* en el FAST PRE ($4,00 \pm 0,00$), POST ($3,67 \pm 0,52$), con cuartiles PRE ($4,00 - 4,00 - 4,00$), POST ($3,00 - 4,00 - 4,00$), con lo que observamos como las puntuaciones del FAST bajan ligeramente, con un aumento en la desviación, por lo que se desagrupan en valores levemente más bajos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 4,00 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 3,00; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 4,00 pasando a estar entre 0,00 y 4,00; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 4,00 pasando a estar entre los 0,00 y los 4,00; nos muestran una pequeña mejoría en FAST. (Tabla 32) (Gráfico 40).

Tabla 32: FAST estudio II, grupo II.

Gráfico 40: FAST estudio II, grupo II.

Grupo II (+F+E)	FAST PRE	FAST POST
Media	4,00	3,67
DT	0,00	0,52
P 25	4,00	3,00
P 50	4,00	4,00
P 75	4,00	4,00



- **Grupo III (A+F-E):** Se le aplicó un *Tratamiento de Fármaco sin Estimulación Cognitiva*, con un *nivel de FAST entre I y III*. Estaba formado por 16 sujetos, de los cuales 7 eran hombres y 9 mujeres, con una media de edad de 77,75 años y DT de 5,53 años. La totalidad de los sujetos presentaba estudios primarios. (Tabla 33) (Gráfico 41) (Gráfico 42).

Tabla 33: Datos de sexo y edad de los sujetos del estudio II, grupo III.

	Núm. Total	Hombres	Mujeres	Media Edad	DT Edad
Grupo III (+F-E)	16	7	9	77,75	5,53

Gráfico 41: Sexo estudio II, grupo III.

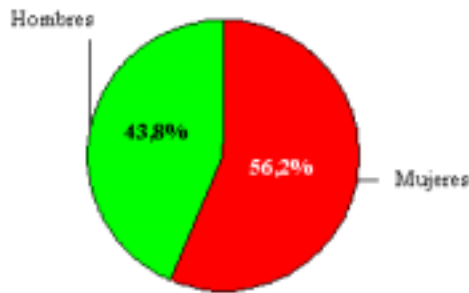
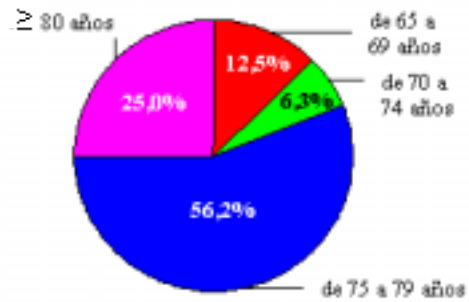


Gráfico 42: Edad estudio II, grupo III.

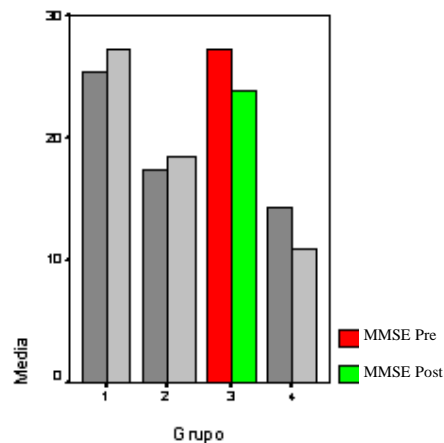


En cuanto al *área cognitiva* los resultados del MMSE PRE ($27,25 \pm 3,32$), POST ($23,81 \pm 3,31$), mientras que sus cuartiles son en el PRE (25,00 – 27,50 – 30,00), en el POST (21,00 – 23,00 – 27,75), con lo que observamos como las puntuaciones del MMSE bajan, con un inapreciable cambio en la desviación, por lo que se mantienen agrupados en valores más bajos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 25,00 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 21,00; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 27,50 pasando a estar entre 0,00 y 23,00; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 30,00 pasando a estar entre los 0,00 y los 27,75; nos muestran un empeoramiento notable en MMSE. (Tabla 34) (Gráfico 43).

Tabla 34: MMSE estudio II, grupo III.

Grupo III (+F-E)	MMSE PRE	MMSE POST
Media	27,25	23,81
DT	3,32	3,31
P 25	25,00	21,00
P 50	27,50	23,00
P 75	30,00	27,75

Gráfico 43: MMSE estudio II, grupo III.

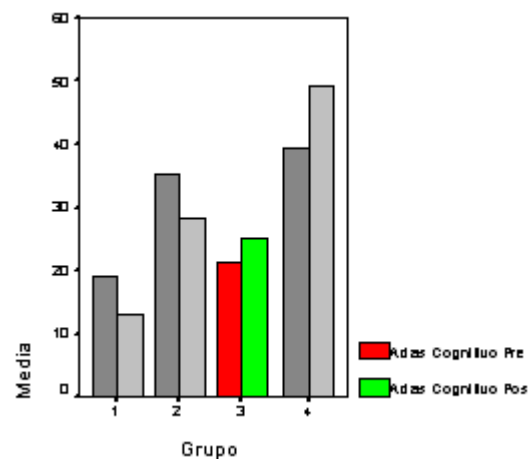


En el ADAS cognitivo PRE ($21,19 \pm 7,91$), POST ($25,19 \pm 10,46$), con cuartiles PRE (14,25 – 23,50 – 29,00), y POST (16,25 – 23,50 – 34,75), con lo que observamos como las puntuaciones del ADAS cognitivo suben, con un aumento de la desviación, por lo que se desagrupan en valores más altos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 14,25 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 16,25; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 23,50 pasando a estar entre 0,00 y 23,50; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 29,00 pasando a estar entre los 0,00 y los 34,75; nos muestran un empeoramiento apreciable en ADAS Cognitivo. (Tabla 35) (Gráfico 44).

Tabla 35: ADAS cog. est. II, gr. III.

Grupo III (+F-E)	ADAS PRE	ADAS POST
Media	21,19	25,19
DT	7,91	10,46
P 25	14,25	16,25
P 50	23,50	23,50
P 75	29,00	34,75

Gráfico 44: ADAS cog. est. II, gr. III.

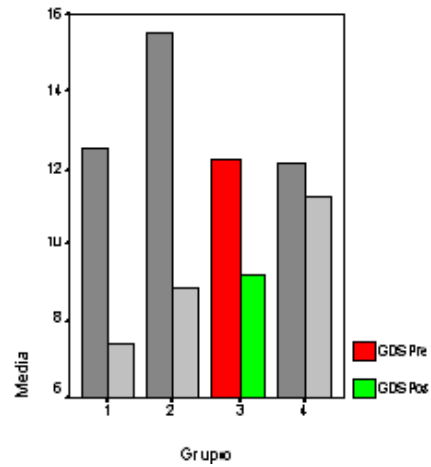


En cuanto al *área afectiva* los resultados de depresión (GDS) PRE ($12,25 \pm 6,28$), POST ($9,19 \pm 5,79$), y sus cuartiles PRE (9,00 – 12,50 – 17,00), POST (6,00 – 7,50 – 14,75), con lo que observamos como las puntuaciones del GDS bajan, con un pequeño descenso en la desviación, por lo que se agrupan ligeramente entre valores más bajos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 9,00 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 6,00; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 12,50 pasando a estar entre 0,00 y 7,50; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 17,00 pasando a estar entre los 0,00 y los 14,75; nos muestran una mejoría en GDS. (Tabla 36) (Gráfico 45).

Tabla 36: GDS estudio II, grupo III.

Grupo III (+F-E)	GDS PRE	GDS POST
Media	12,25	9,19
DT	6,28	5,79
P 25	9,00	6,00
P 50	12,50	7,50
P 75	17,00	14,75

Gráfico 45: GDS estudio II, grupo III.

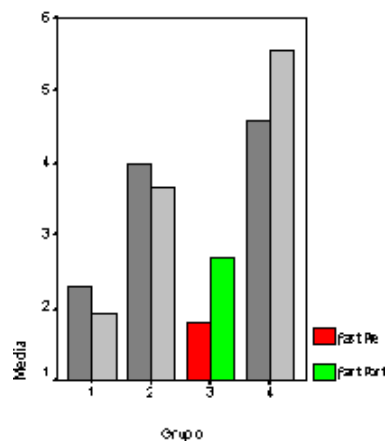


En cuanto al *nivel de deterioro clínico evolutivo* en el FAST PRE ($1,81 \pm 0,66$), POST ($2,69 \pm 0,48$), con cuartiles PRE (1,00 – 2,00 – 2,00), POST (2,00 – 3,00 – 3,00), con lo que observamos como las puntuaciones del FAST suben, con una inapreciable disminución en la desviación, por lo que se mantienen agrupados en valores más altos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 1,00 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 2,00; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 2,00 pasando a estar entre 0,00 y 3,00; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 2,00 pasando a estar entre los 0,00 y los 3,00; nos muestran un empeoramiento en FAST. (Tabla 37) (Gráfico 46).

Tabla 37: FAST estudio II, grupo III.

Grupo III (+F-E)	FAST PRE	FAST POST
Media	1,81	2,69
DT	0,66	0,48
P 25	1,00	2,00
P 50	2,00	3,00
P 75	2,00	3,00

Gráfico 46: FAST estudio II, grupo III.



- **Grupo IV (A+F-E):** Se le aplicó un *Tratamiento de Fármaco sin Estimulación Cognitiva*, con un nivel de FAST entre IV y VII. Estaba formado por 14 sujetos, de los cuales 3 eran hombres y 11 mujeres, con una media de edad de 80,00 años y DT de 7,73 años. La totalidad de los sujetos presentaba estudios primarios. (Tabla 38) (Gráfico 47) (Gráfico 48).

Tabla 38: Datos de sexo y edad de los sujetos del estudio II, grupo IV.

	Núm. Total	Hombres	Mujeres	Media Edad	DT Edad
Grupo IV (+F-E)	14	3	11	80,00	7,73

Gráfico 47: Sexo estudio II, grupo IV.

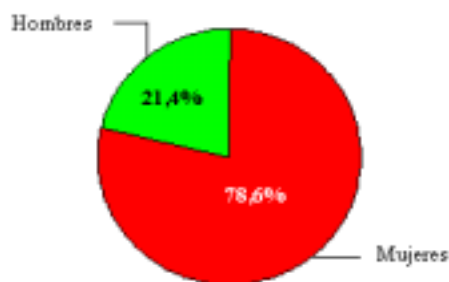
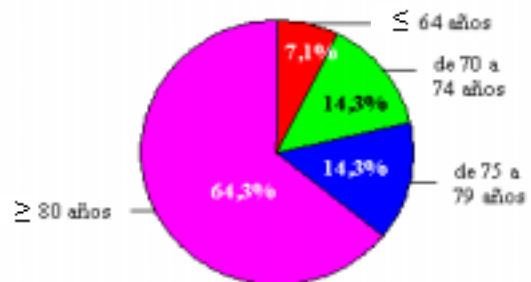


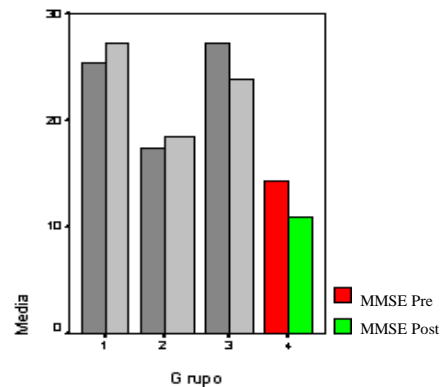
Gráfico 48: Edad estudio II, grupo IV.



En cuanto al *área cognitiva* los resultados del MMSE PRE ($14,21 \pm 4,15$), POST ($10,93 \pm 4,53$), mientras que sus cuartiles son en el PRE (11,50 – 14,50 – 18,00), en el POST (7,25 – 10,50 – 15,50), con lo que observamos como las puntuaciones del MMSE bajan, con un leve aumento en la desviación, por lo que se desagrupan ligeramente en valores más bajos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 11,50 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 7,25; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 14,50 pasando a estar entre 0,00 y 10,50; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 18,00 pasando a estar entre los 0,00 y los 15,50; nos muestran un empeoramiento notable en MMSE. (Tabla 39) (Gráfico 49).

Tabla 39: MMSE estudio II, grupo IV. Gráfico 49: MMSE estudio II, grupo IV.

Grupo IV (+F-E)	MMSE PRE	MMSE POST
Media	14,21	10,93
DT	4,15	4,53
P 25	11,50	7,25
P 50	14,50	10,50
P 75	18,00	15,50

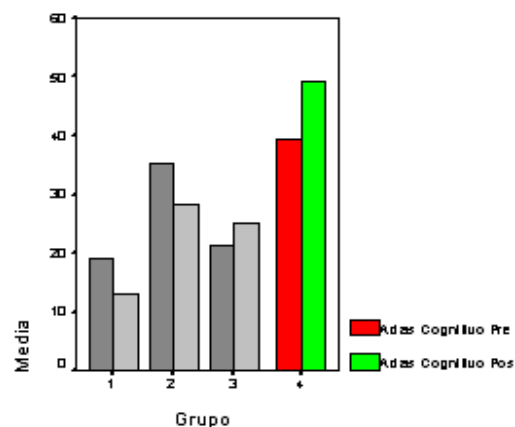


En el ADAS cognitivo PRE ($39,57 \pm 9,12$), POST ($49,14 \pm 11,43$), con cuartiles PRE (31,75 – 37,50 – 46,25), y POST (39,00 – 50,00 – 57,00), con lo que observamos como las puntuaciones del ADAS cognitivo suben, con un aumento de la desviación, por lo que se desagrupan en valores más altos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 31,75 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 39,00; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 37,50 pasando a estar entre 0,00 y 50,00; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 46,25 pasando a estar entre los 0,00 y los 57,00; nos muestran un empeoramiento notable en ADAS Cognitivo. (Tabla 40) (Gráfico 50).

Tabla 40: ADAS cog. est. II, gr. IV.

Gráfico 50: ADAS cog. est. II, gr. IV.

Grupo IV (+F-E)	ADAS PRE	ADAS POST
Media	39,57	49,14
DT	9,12	11,43
P 25	31,75	39,00
P 50	37,50	50,00
P 75	46,25	57,00

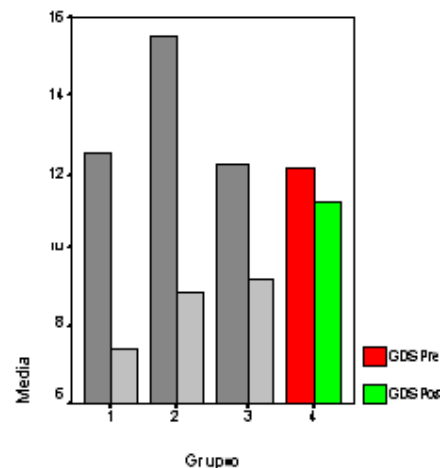


En cuanto al *área afectiva* los resultados de depresión (GDS) PRE (12,14 \pm 5,50), POST (11,29 \pm 8,19), y sus cuartiles PRE (8,75 – 11,50 – 14,25), POST (3,75 – 10,50 – 18,25), con lo que observamos como las puntuaciones del GDS bajan ligeramente, con un pequeño aumento en la desviación, por lo que se desagrupan entre valores más bajos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 8,75 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 3,75; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 11,50 pasando a estar entre 0,00 y 10,50; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 14,25 pasando a estar entre los 0,00 y los 18,25; nos muestran una ligera mejoría en GDS. (Tabla 41) (Gráfico 51).

Tabla 41: GDS estudio II, grupo IV.

Gráfico 51: GDS estudio II, grupo IV.

Grupo IV (+F-E)	GDS PRE	GDS POST
Media	12,14	11,29
DT	5,50	8,19
P 25	8,75	3,75
P 50	11,50	10,50
P 75	14,25	18,25

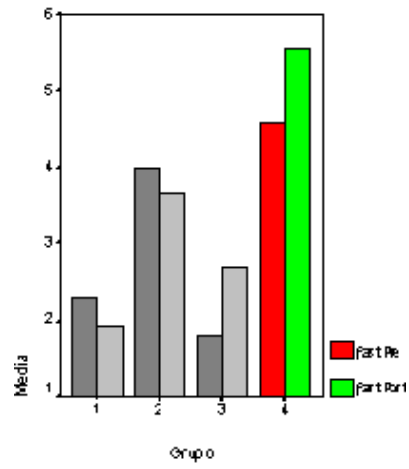


En cuanto al *nivel de deterioro clínico evolutivo* en el FAST PRE (4,57 \pm 1,02), POST (5,57 \pm 1,16), con cuartiles PRE (4,00 – 4,50 – 5,25), POST (4,00 – 6,00 – 6,25), con lo que observamos como las puntuaciones del FAST suben, con un inapreciable aumento en la desviación, por lo que se mantienen agrupados en valores más altos; en los valores cuartiles: el 25% de los sujetos se hallaba entre los 0,00 y 4,00 puntos pasando a estar entre los 0,00 y los 4,00; vemos como el 50% se hallaba entre los 0,00 y 4,50 pasando a estar entre 0,00 y 6,00; el 75% se hallaba entre los 0,00 y 5,25 pasando a estar entre los 0,00 y los 6,25; nos muestran un empeoramiento en FAST. (Tabla 42) (Gráfico 52).

Tabla 42: FAST estudio II, grupo IV.

Grupo IV (+F-E)	FAST PRE	FAST POST
Media	4,57	5,57
DT	1,02	1,16
P 25	4,00	4,00
P 50	4,50	6,00
P 75	5,25	6,25

Gráfico 52: FAST estudio II, grupo IV.



6.2. ANÁLISIS DE DIFERENCIA DE MEDIAS

En primer lugar trataremos de ver las diferencias de medias de las pruebas realizadas a cada grupo entre los valores de puntuación Post y Pre.

Estudio I:

- Grupo I (A+F+E): Atendiendo a los resultados en la función cognitiva, la diferencia de medias (Post – Pre) es: en MMSE 1,50 con DT de 2,93; en ADAS –6,40 con DT 8,42. (Tabla 43).

En la prueba de depresión (GDS) es de –5,60 con DT 6,14. (Tabla 43).

En función del estadio clínico evolutivo de demencia mediante la escala de deterioro global (FAST) de Reisberg es de –0,35 con DT 0,59. (Tabla 43).

Tabla 43: Diferencias de medias del grupo I, estudio I.

	ADAS		MMSE		GDS		FAST	
	Difer. Medias	DT	Difer. Medias	DT	Difer. Medias	DT	Difer. Medias	DT
Grupo I (+F+E)	-6,40	8,42	1,50	2,93	-5,60	6,14	-0,35	0,59

- Grupo II (A+F-E): Si se atiende a los resultados en la función cognitiva, la diferencia de medias (Post – Pre) es: en MMSE –3,37 con DT de 2,67; en ADAS 6,60 con DT 6,03. (Tabla 44).

En la prueba de depresión (GDS) es de –2,03 con DT 5,62. (Tabla 44).

En función del estadio clínico evolutivo de demencia mediante la escala de deterioro global (FAST) de Reisberg es de 0,93 con DT 0,52. (Tabla 44).

Tabla 44: Diferencias de medias del grupo II, estudio I.

	ADAS		MMSE		GDS		FAST	
	Difer. Medias	DT	Difer. Medias	DT	Difer. Medias	DT	Difer. Medias	DT
Grupo II (+F-E)	6,60	6,03	-3,37	2,67	-2,03	5,62	0,93	0,52

- Grupo III (A-F+E): Si se atiende a los resultados en la función cognitiva, la diferencia de medias (Post – Pre) es: en MMSE 2,44 con DT de 1,58; en ADAS –3,94 con DT 6,02. (Tabla 45).

En la prueba de depresión (GDS) es de –3,33 con DT 4,62. (Tabla 45).

En función del estadio clínico evolutivo de demencia mediante la escala de deterioro global (FAST) de Reisberg es de –0,56 con DT 0,51. (Tabla 45).

Tabla 45: Diferencias de medias del grupo III, estudio I.

	ADAS		MMSE		GDS		FAST	
	Difer. Medias	DT	Difer. Medias	DT	Difer. Medias	DT	Difer. Medias	DT
Grupo III (-F+E)	-3,94	6,02	2,44	1,58	-3,33	4,62	-0,56	0,51

- Grupo IV (A-F-E): Si se atiende a los resultados en la función cognitiva, la diferencia de medias (Post – Pre) es: en MMSE –3,05 con DT de 1,36; en ADAS 4,60 con DT 4,04. (Tabla 46).

En la prueba de depresión (GDS) es de –1,30 con DT 4,26. (Tabla 46).

En función del estadio clínico evolutivo de demencia mediante la escala de deterioro global (FAST) de Reisberg es de 0,75 con DT 0,44. (Tabla 46).

Tabla 46: Diferencias de medias del grupo IV, estudio I.

	ADAS		MMSE		GDS		FAST	
	Difer. Medias	DT	Difer. Medias	DT	Difer. Medias	DT	Difer. Medias	DT
Grupo IV (-F-E)	4,60	4,04	-3,05	1,36	-1,30	4,26	0,75	0,44

Estudio II:

- Grupo I (A+F+E con FAST entre I y III): Si se atiende a los resultados en la función cognitiva, la diferencia de medias (Post – Pre) es: en MMSE 1,71 con DT de 3,12; en ADAS –6,14 con DT 5,60. (Tabla 47).

En la prueba de depresión (GDS) es de –5,14 con DT 5,70. (Tabla 47).

En función del estadio clínico evolutivo de demencia mediante la escala de deterioro global (FAST) de Reisberg es de –0,36 con DT 0,63. (Tabla 47).

Tabla 47: Diferencias de medias del grupo I, estudio II.

	ADAS		MMSE		GDS		FAST	
	Difer. Medias	DT	Difer. Medias	DT	Difer. Medias	DT	Difer. Medias	DT
Grupo I (+F+E)	-6,14	5,60	1,71	3,12	-5,14	5,70	-0,36	0,63

- Grupo II (A+F+E con FAST entre IV y VII): Si se atiende a los resultados en la función cognitiva, la diferencia de medias (Post – Pre) es: en MMSE 1,00 con DT de 2,61; en ADAS –7,00 con DT 13,68. (Tabla 48).

En la prueba de depresión (GDS) es de –6,67 con DT 7,55. (Tabla 48).

En función del estadio clínico evolutivo de demencia mediante la escala de deterioro global (FAST) de Reisberg es de –0,33 con DT 0,52. (Tabla 48).

Tabla 48: Diferencias de medias del grupo II, estudio II.

	ADAS		MMSE		GDS		FAST	
	Difer. Medias	DT	Difer. Medias	DT	Difer. Medias	DT	Difer. Medias	DT
Grupo II (+F+E)	-7,00	13,68	1,00	2,61	-6,67	7,55	-0,33	0,52

- Grupo III (A+F-E con FAST entre I y III): Si se atiende a los resultados en la función cognitiva, la diferencia de medias (Post – Pre) es: en MMSE -3,44 con DT de 2,83; en ADAS 4,00 con DT 4,80. (Tabla 49).

En la prueba de depresión (GDS) es de -3,06 con DT 5,62. (Tabla 49).

En función del estadio clínico evolutivo de demencia mediante la escala de deterioro global (FAST) de Reisberg es de 0,88 con DT 0,50. (Tabla 49).

Tabla 49: Diferencias de medias del grupo III, estudio II.

	ADAS		MMSE		GDS		FAST	
	Difer. Medias	DT	Difer. Medias	DT	Difer. Medias	DT	Difer. Medias	DT
Grupo III (+F-E)	4,00	4,80	-3,44	2,83	-3,06	5,62	0,88	0,50

- Grupo IV (A+F-E con FAST entre IV y VII): Si se atiende a los resultados en la función cognitiva, la diferencia de medias (Post – Pre) es: en MMSE -3,29 con DT de 2,59; en ADAS 9,57 con DT 6,05. (Tabla 50).

En la prueba de depresión (GDS) es de -0,86 con DT 5,60. (Tabla 50).

En función del estadio clínico evolutivo de demencia mediante la escala de deterioro global (FAST) de Reisberg es de 1,00 con DT 0,56. (Tabla 50).

Tabla 50: Diferencias de medias del grupo IV, estudio II.

	ADAS		MMSE		GDS		FAST	
	Difer. Medias	DT	Difer. Medias	DT	Difer. Medias	DT	Difer. Medias	DT
Grupo IV (+F-E)	9,57	6,05	-3,29	2,59	-0,86	5,60	1,00	0,56

En segundo lugar realizamos un análisis no paramétrico de los datos, por ajustarse mejor a las características de los estudios I y II, nos encontramos con los siguientes resultados:

Estudio I:

Las diferencias pre y post, que nos muestran los datos de los 4 grupos del Estudio I; son significativas según la prueba de Kruskal-Wallis, en todos los grupos para las pruebas MMSE (Chi-Cuadrado = 51,595; df = 3; p = 0,000), ADAS-Cog (Chi-Cuadrado = 44,191; df = 3; p = 0,000) y FAST (Chi-Cuadrado = 58,399; df = 3; p = 0,000) no ocurriendo lo mismo en el GDS (Chi-Cuadrado = 6,908; df = 3; p = 0,075) (Tabla 51) (Tabla 52).

Tabla 51: Rangos del Test de Kruskal – Wallis.

Rangos			
Grupo	N	Media de Rangos	
Diferencia de ADAS Cognitivo	I	20	67,32
	II	30	25,90
	III	18	62,14
	IV	20	33,70
	Total	88	
Diferencia de MMSE	I	20	61,80
	II	30	26,93
	III	18	71,61
	IV	20	29,15
	Total	88	
Diferencia de GDS	I	20	56,17
	II	30	41,10
	III	18	46,33
	IV	20	36,28
	Total	88	
Diferencia de FAST	I	20	63,95
	II	30	25,75
	III	18	69,56
	IV	20	30,63
	Total	88	

Tabla 52: Estadísticos del Test de Kruskal – Wallis.

Estadísticos del Test ^{a,b}				
	Diferencia de ADAS Cognitivo	Diferencia de MMSE	Diferencia de GDS	Diferencia de FAST
Chi-Cuadrado	44,191	51,595	6,908	58,399
df	3	3	3	3
p	,000	,000	,075	,000

a. Test de Kruskal Wallis

b. Variable de agrupación: Grupo

Analizando los grupos por pares según la prueba de Mann-Whitney observamos que: los grupos I (A+ F + E) y II (A+ F - E) tienen diferencias significativas en las pruebas MMSE (Mann-Whitney U = 63,500; Asymp. Sig. = 0,000), ADAS-cog (Mann-Whitney U = 59,000; Asymp. Sig. = 0,000) y FAST (Mann-Whitney U = 35,000; Asymp. Sig. = 0,000) y no en el GDS (Mann-Whitney U = 202,500; Asymp. Sig. = 0,053) (Tabla 53) (Tabla 54).

Tabla 53: Rangos del Test de Mann – Whitney para los grupos I y II.

Rangos			
Grupo	N	Media de Rangos	Suma de Rangos
Diferencia de ADAS	I	37,55	751,00
	II	17,47	524,00
	Total	50	
Diferencia de MMSE	I	37,33	746,50
	II	17,62	528,50
	Total	50	
Diferencia de GDS	I	30,38	607,50
	II	22,25	667,50
	Total	50	
Diferencia de FAST	I	38,75	775,00
	II	16,67	500,00
	Total	50	

Tabla 54: Estadísticos del Test de Mann – Whitney para los grupos I y II.

Estadísticos del Test ^a				
	Diferencia de ADAS	Diferencia de MMSE	Diferencia de GDS	Diferencia de FAST
Mann-Whitney U	59,000	63,500	202,500	35,000
Wilcoxon W	524,000	528,500	667,500	500,000
Z	-4,781	-4,714	-1,937	-5,662
p	,000	,000	,053	,000

a. Variable de agrupación: Grupo

Los grupos I (A + F + E) y III (A - F + E) no muestran diferencias significativas en ninguna prueba. MMSE (Mann-Whitney U = 118,500; Asymp. Sig. = 0,068), ADAS-Cog (Mann-Whitney U = 135,500; Asymp. Sig. = 0,190), FAST (Mann-Whitney U = 139,000; Asymp. Sig. = 0,165) y GDS (Mann-Whitney U = 131,500; Asymp. Sig. = 0,155) (Tabla 55) (Tabla 56).

Tabla 55: Rangos del Test de Mann – Whitney para los grupos I y III.

Rangos				
Grupo	N	Media de Rangos	Suma de Rangos	
Diferencia de ADAS	I	20	21,73	434,50
	III	18	17,03	306,50
	Total	38		
Diferencia de MMSE	I	20	16,42	328,50
	III	18	22,92	412,50
	Total	38		
Diferencia de GDS	I	20	21,92	438,50
	III	18	16,81	302,50
	Total	38		
Diferencia de FAST	I	20	17,45	349,00
	III	18	21,78	392,00
	Total	38		

Tabla 56: Estadísticos del Test de Mann – Whitney para los grupos I y III.

Estadísticos del Test ^b				
	Diferencia de ADAS	Diferencia de MMSE	Diferencia de GDS	Diferencia de FAST
Mann-Whitney U	135,500	118,500	131,500	139,000
Wilcoxon W	306,500	328,500	302,500	349,000
Z	-1,309	-1,826	-1,421	-1,389
p. (2-colas)	,190	,068	,155	,165
p [2*(1-cola)]	,196 ^a	,072 ^a	,158 ^a	,239 ^a

a. No corregida para colas.

b. Variable de agrupación: Grupo

Los grupos I (A + F + E) y IV (A - F - E) muestran claramente diferencias significativas en todas las pruebas. MMSE (Mann-Whitney U = 29,000; Asymp. Sig. = 0,000), ADAS-cog (Mann-Whitney U = 29,000; Asymp. Sig. = 0,000), FAST (Mann-Whitney = 35,000; Asymp. Sig. = 0,000) y GDS (Mann-Whitney U = 112,500; Asymp. Sig. = 0,018) (Tabla 57) (Tabla 58).

Tabla 57: Rangos del Test de Mann – Whitney para los grupos I y IV.

Rangos			
Grupo	N	Media de Rangos	Suma de Rangos
Diferencia de ADAS	I	29,05	581,00
	IV	11,95	239,00
	Total	40	
Diferencia de MMSE	I	29,05	581,00
	IV	11,95	239,00
	Total	40	
Diferencia de GDS	I	24,88	497,50
	IV	16,13	322,50
	Total	40	
Diferencia de FAST	I	28,75	575,00
	IV	12,25	245,00
	Total	40	

Tabla 58: Estadísticos del Test de Mann – Whitney para los grupos I y IV.

Estadísticos del Test ^b				
	Diferencia de ADAS	Diferencia de MMSE	Diferencia de GDS	Diferencia de FAST
Mann-Whitney U	29,000	29,000	112,500	35,000
Wilcoxon W	239,000	239,000	322,500	245,000
Z	-4,640	-4,693	-2,373	-4,874
p (2-colas)	,000	,000	,018	,000
p [2*(1-cola)]	,000 ^a	,000 ^a	,017 ^a	,000 ^a

a. No corregido para las colas

b. Variable de agrupación: Grupo

Los grupos II (A + F - E) y III (A - F + E) muestran diferencias significativas en las pruebas MMSE (Mann-Whitney U = 23,500; Asymp. Sig. = 0,000), ADAS-cog (Mann-Whitney U = 58,500; Asymp. Sig. = 0,000), FAST (Mann-Whitney U = 20,000; Asymp. Sig. = 0,000) y no en el GDS (Mann-Whitney U = 237,000; Asymp. Sig. = 0,481) (Tabla 59) (Tabla 60).

Tabla 59: Rangos del Test de Mann – Whitney para los grupos II y III.

Grupo		N	Media de Rangos	Suma de Rangos
Diferencia de ADAS	II	30	17,45	523,50
	III	18	36,25	652,50
	Total	48		
Diferencia de MMSE	II	30	16,28	488,50
	III	18	38,19	687,50
	Total	48		
Diferencia de GDS	II	30	23,40	702,00
	III	18	26,33	474,00
	Total	48		
Diferencia de FAST	II	30	16,17	485,00
	III	18	38,39	691,00
	Total	48		

Tabla 60: Estadísticos del Test de Mann – Whitney para los grupos II y III.

Estadísticos del Test ^a				
	Diferencia de ADAS	Diferencia de MMSE	Diferencia de GDS	Diferencia de FAST
Mann-Whitney U	58,500	23,500	237,000	20,000
Wilcoxon W	523,500	488,500	702,000	485,000
Z	-4,515	-5,286	-,705	-5,692
p	,000	,000	,481	,000

a. Variable de agrupación: Grupo

Los grupos II (A + F - E) y IV (A - F - E) muestran diferencias significativas en la prueba de ADAS-cog (Mann-Whitney U = 194,500; Asymp. Sig. = 0,036), en el resto de las pruebas no muestra diferencias significativas MMSE (Mann-Whitney U = 256,000; Asymp. Sig. = 0,372), FAST (Mann-Whitney U = 252,500; Asymp. Sig. = 0,219) y GDS (Mann-Whitney U = 271,500; Asymp. Sig. = 0,571) (Tabla 61) (Tabla 62).

Tabla 61: Rangos del Test de Mann – Whitney para los grupos II y IV.

Rangos				
Grupo	N	Media de Rangos	Suma de Rangos	
Diferencia de ADAS	II	30	21,98	659,50
	IV	20	30,77	615,50
	Total	50		
Diferencia de MMSE	II	30	24,03	721,00
	IV	20	27,70	554,00
	Total	50		
Diferencia de GDS	II	30	26,45	793,50
	IV	20	24,08	481,50
	Total	50		
Diferencia de FAST	II	30	23,92	717,50
	IV	20	27,88	557,50
	Total	50		

Tabla 62: Estadísticos del Test de Mann – Whitney para los grupos II y IV.

Estadísticos del Test ^a				
	Diferencia de ADAS	Diferencia de MMSE	Diferencia de GDS	Diferencia de FAST
Mann-Whitney U	194,500	256,000	271,500	252,500
Wilcoxon W	659,500	721,000	481,500	717,500
Z	-2,099	-,893	-,567	-1,228
p	,036	,372	,571	,219

a. Variable de agrupación: Grupo

Los grupos III (A - F + E) y IV (A - F - E) muestran diferencias significativas en las pruebas MMSE (Mann-Whitney U = 0,000; Asymp. Sig. = 0,000), ADAS-Cog (Mann-Whitney U = 29,500; Asymp. Sig. = 0,000), FAST (Mann-Whitney U = 20,000; Asymp. Sig. = 0,000) y no en el GDS (Mann-Whitney U = 131,500; Asymp. Sig. = 0,155) (Tabla 63) (Tabla 64).

Tabla 63: Rangos del Test de Mann – Whitney para los grupos III y IV.

Grupo		N	Media de Rangos	Suma de Rangos
Diferencia de ADAS	III	18	27,86	501,50
	IV	20	11,98	239,50
	Total	38		
Diferencia de MMSE	III	18	29,50	531,00
	IV	20	10,50	210,00
	Total	38		
Diferencia de GDS	III	18	22,19	399,50
	IV	20	17,08	341,50
	Total	38		
Diferencia de FAST	III	18	28,39	511,00
	IV	20	11,50	230,00
	Total	38		

Tabla 64: Estadísticos del Test de Mann – Whitney para los grupos III y IV.

	Estadísticos del Test ^b			
	Diferencia de ADAS	Diferencia de MMSE	Diferencia de GDS	Diferencia de FAST
Mann-Whitney U	29,500	,000	131,500	20,000
Wilcoxon W	239,500	210,000	341,500	230,000
Z	-4,417	-5,343	-1,423	-4,984
p (2-colas)	,000	,000	,155	,000
p [2*(1-cola)]	,000 ^a	,000 ^a	,158 ^a	,000 ^a

a. No corregido para las colas

b. Variable de agrupación: Grupo

Estudio II:

Las diferencias pre y post, que nos muestran los datos de los 4 grupos del Estudio II; son significativas según la prueba de Kruskal-Wallis, en todos los grupos para las pruebas MMSE (Chi-Cuadrado = 22,293; df = 3; p = 0,000), ADAS-cog (Chi-Cuadrado = 26,457; df = 3; p = 0,000) y FAST (Chi-Cuadrado = 32,211; df = 3; p = 0,000) no ocurriendo lo mismo en el GDS (Chi-Cuadrado = 5,043; df = 3; p = 0,169) (Tabla 65) (Tabla 66).

Tabla 65: Rangos del Test de Kruskal – Wallis.

Rangos			
Grupo	N	Media de Rangos	
Diferencia de ADAS	I	14	38,57
	II	6	35,17
	III	16	22,03
	IV	14	12,25
	Total	50	
Diferencia de MMSE	I	14	37,82
	II	6	36,17
	III	16	17,94
	IV	14	17,25
	Total	50	
Diferencia de GDS	I	14	29,07
	II	6	33,42
	III	16	24,63
	IV	14	19,54
	Total	50	
Diferencia de FAST	I	14	38,64
	II	6	39,00
	III	16	17,56
	IV	14	15,64
	Total	50	

Tabla 66: Estadísticos del Test de Kruskal – Wallis.

Estadísticos del Test ^{a,b}				
	Diferencia de ADAS	Diferencia de MMSE	Diferencia de GDS	Diferencia de FAST
Chi-Cuadrado	26,467	22,293	5,043	32,211
df	3	3	3	3
p	,000	,000	,189	,000

a. Test de Kruskal Wallis

b. Variable de agrupación: Grupo

Analizando los grupos por pares según la prueba de Mann-Whitney observamos que: los grupos I (A + F + E) FAST \leq III, y II (A + F + E) FAST \geq IV las diferencias no son significativas en ninguna prueba MMSE (Mann-Whitney U = 39,000; Asymp. Sig. = 0,801), ADAS-cog (Mann-Whitney U = 38,500; Asymp. Sig. = 0,772) y FAST (Mann-Whitney U = 41,000; Asymp. Sig. = 0,918) ni en el GDS (Mann-Whitney = 35,500; Asymp. Sig. = 0,591) (Tabla 67) (Tabla 68).

Tabla 67: Rangos del Test de Mann – Whitney para los grupos I y II.

Rangos

Grupo	N	Media de Rangos	Suma de Rangos
Diferencia de ADAS I	14	10,25	143,50
Diferencia de ADAS II	6	11,08	66,50
Total	20		
Diferencia de MMSE I	14	10,71	150,00
Diferencia de MMSE II	6	10,00	60,00
Total	20		
Diferencia de GDS I	14	10,04	140,50
Diferencia de GDS II	6	11,58	69,50
Total	20		
Diferencia de FAST I	14	10,43	146,00
Diferencia de FAST II	6	10,67	64,00
Total	20		

Tabla 68: Estadísticos del Test de Mann – Whitney para los grupos I y II.

Estadísticos del Test^b

	Diferencia de ADAS	Diferencia de MMSE	Diferencia de GDS	Diferencia de FAST
Mann-Whitney U	38,500	39,000	35,500	41,000
Wilcoxon W	143,500	60,000	140,500	146,000
Z	-,290	-,252	-,537	-,103
p (2-colas)	,772	,801	,591	,918
p [2*(1-cola)]	,779 ^a	,841 ^a	,602 ^a	,968 ^a

a. No corregido para las colas

b. Variable de agrupación: Grupo

Los grupos I (A + F + E) FAST \leq III, y III (A + F - E) FAST \leq III las diferencias son significativas en MMSE (Mann-Whitney U = 24,500; Asymp. Sig. = 0,000), ADAS-Cog (Mann-Whitney U = 16,000; Asymp. Sig. = 0,000), FAST (Mann-Whitney U = 15,000; Asymp. Sig. = 0,000) y no en el GDS (Mann-Whitney U = 93,500; Asymp. Sig. = 0,439) (Tabla 69) (Tabla 70).

Tabla 69: Rangos del Test de Mann – Whitney para los grupos I y III.

Rangos			
Grupo	N	Media de Rangos	Suma de Rangos
Diferencia de ADAS			
I	14	22,36	313,00
III	16	9,50	152,00
Total	30		
Diferencia de MMSE			
I	14	21,75	304,50
III	16	10,03	160,50
Total	30		
Diferencia de GDS			
I	14	16,82	235,50
III	16	14,34	229,50
Total	30		
Diferencia de FAST			
I	14	22,43	314,00
III	16	9,44	151,00
Total	30		

Tabla 70: Estadísticos del Test de Mann – Whitney para los grupos I y III.

Estadísticos del Test ^b				
	Diferencia de ADAS	Diferencia de MMSE	Diferencia de GDS	Diferencia de FAST
Mann-Whitney U	16,000	24,500	93,500	15,000
Wilcoxon W	152,000	160,500	229,500	151,000
Z	-4,008	-3,665	-,774	-4,362
p (2-colas)	,000	,000	,439	,000
p [2*(1-cola)]	,000 ^a	,000 ^a	,448 ^a	,000 ^a

a. No corregido para las colas

b. Variable de agrupación: Grupo

Los grupos I (A + F + E) FAST \leq III, y IV (A + F - E) FAST \geq IV las diferencias son significativas en MMSE (Mann-Whitney U = 16,000; Asymp. Sig. = 0,000), ADAS-Cog (Mann-Whitney U = 7,500; Asymp. Sig. = 0,000), FAST (Mann-Whitney = 10,000; Asymp. Sig. = 0,000) y no en el GDS (Mann-Whitney U = 60,000; Asymp. Sig. = 0,079) (Tabla 71) (Tabla 72).

Tabla 71: Rangos del Test de Mann – Whitney para los grupos I y IV.

Rangos			
Grupo	N	Media de Rangos	Suma de Rangos
Diferencia de ADAS	I	14	20,96
	IV	14	8,04
	Total	28	
Diferencia de MMSE	I	14	20,36
	IV	14	8,64
	Total	28	
Diferencia de GDS	I	14	17,21
	IV	14	11,79
	Total	28	
Diferencia de FAST	I	14	20,79
	IV	14	8,21
	Total	28	

Tabla 72: Estadísticos del Test de Mann – Whitney para los grupos I y IV.

Estadísticos del Test ^b				
	Diferencia de ADAS	Diferencia de MMSE	Diferencia de GDS	Diferencia de FAST
Mann-Whitney U	7,500	16,000	60,000	10,000
Wilcoxon W	112,500	121,000	165,000	115,000
Z	-4,170	-3,799	-1,754	-4,322
p (2-colas)	,000	,000	,079	,000
p [2*(1-cola)]	,000 ^a	,000 ^a	,085 ^a	,000 ^a

a. No corregido para las colas

b. Variable de agrupación: Grupo

Los grupos II (A + F + E) FAST \geq IV, y III (A + F - E) FAST \leq III las diferencias son significativas en MMSE (Mann-Whitney U = 13,500; Asymp. Sig. = 0,010), ADAS-Cog (Mann-Whitney U = 21,500; Asymp. Sig. = 0,049), FAST (Mann-Whitney U = 6,000; Asymp. Sig. = 0,001) y no en el GDS (Mann-Whitney U = 27,000; Asymp. Sig. = 0,120) (Tabla 73) (Tabla 74).

Tabla 73: Rangos del Test de Mann – Whitney para los grupos II y III.

Grupo		N	Media de Rangos	Suma de Rangos
Diferencia de ADAS	II	6	15,92	95,50
	III	16	9,84	157,50
	Total	22		
Diferencia de MMSE	II	6	17,25	103,50
	III	16	9,34	149,50
	Total	22		
Diferencia de GDS	II	6	15,00	90,00
	III	16	10,19	163,00
	Total	22		
Diferencia de FAST	II	6	18,50	111,00
	III	16	8,88	142,00
	Total	22		

Tabla 74: Estadísticos del Test de Mann – Whitney para los grupos II y III.

	Estadísticos del Test ^b			
	Diferencia de ADAS	Diferencia de MMSE	Diferencia de GDS	Diferencia de FAST
Mann-Whitney U	21,500	13,500	27,000	6,000
Wilcoxon W	157,500	149,500	163,000	142,000
Z	-1,959	-2,567	-1,557	-3,448
p (2-colas)	,050	,010	,120	,001
p [2*(1-cola)]	,049 ^a	,008 ^a	,134 ^a	,001 ^a

a. No corregido para las colas

b. Variable de agrupación: Grupo

Los grupos II (A + F + E) FAST \geq IV, y IV (A + F - E) FAST \geq IV las diferencias son significativas en MMSE (Mann-Whitney U = 9,500; Asymp. Sig. = 0,006), ADAS-Cog. (Mann-Whitney U = 14,000; Asymp. Sig. = 0,021), FAST (Mann-Whitney U = 4,000; Asymp. Sig. = 0,001) y no en el GDS (Mann-Whitney U = 22,000; Asymp. Sig. = 0,097) (Tabla 75) (Tabla 76).

Tabla 75: Rangos del Test de Mann – Whitney para los grupos II y IV.

Rangos			
Grupo	N	Media de Rangos	Suma de Rangos
Diferencia de ADAS	6	15,17	91,00
II	14	8,50	119,00
IV	20		
Total			
Diferencia de MMSE	6	15,92	95,50
II	14	8,18	114,50
IV	20		
Total			
Diferencia de GDS	6	13,83	83,00
II	14	9,07	127,00
IV	20		
Total			
Diferencia de FAST	6	16,83	101,00
II	14	7,79	109,00
IV	20		
Total			

Tabla 76: Estadísticos del Test de Mann – Whitney para los grupos II y IV.

Estadísticos del Test ^b				
	Diferencia de ADAS	Diferencia de MMSE	Diferencia de GDS	Diferencia de FAST
Mann-Whitney U	14,000	9,500	22,000	4,000
Wilcoxon W	119,000	114,500	127,000	109,000
Z	-2,315	-2,723	-1,858	-3,403
p (2-colas)	,021	,006	,097	,001
p [2*(1-cola)]	,020 ^a	,005 ^a	,109 ^a	,001 ^a

a. No corregido para las colas

b. Variable de agrupación: Grupo

Los grupos III (A + F - E) FAST \leq III, y IV (A + F - E) FAST \geq IV las diferencias son significativas en ADAS-Cog. (Mann-Whitney U = 45,000; Asymp. Sig. = 0,005), y no en el resto de las pruebas MMSE (Mann-Whitney U = 111,000; Asymp. Sig. = 0,966), FAST (Mann-Whitney U = 100,000; Asymp. Sig. = 0,520) y GDS (Mann-Whitney U = 86,500; Asymp. Sig. = 0,287) (Tabla 77) (Tabla 78).

Tabla 77: Rangos del Test de Mann – Whitney para los grupos III y IV.

Grupo		N	Media de Rangos	Suma de Rangos
Diferencia de ADAS	III	16	19,69	315,00
	IV	14	10,71	150,00
	Total	30		
Diferencia de MMSE	III	16	15,56	249,00
	IV	14	15,43	216,00
	Total	30		
Diferencia de GDS	III	16	17,09	273,50
	IV	14	13,68	191,50
	Total	30		
Diferencia de FAST	III	16	16,25	260,00
	IV	14	14,64	205,00
	Total	30		

Tabla 78: Estadísticos del Test de Mann – Whitney para los grupos III y IV.

	Estadísticos del Test ^b			
	Diferencia de ADAS	Diferencia de MMSE	Diferencia de GDS	Diferencia de FAST
Mann-Whitney U	45,000	111,000	86,500	100,000
Wilcoxon W	150,000	216,000	191,500	205,000
Z	-2,795	-,042	-1,065	-,644
p (2-colas)	,005	,966	,287	,520
p [2*(1-cola)]	,004 ^a	,984 ^a	,294 ^a	,637 ^a

a. No corregido para las colas

b. Variable de agrupación: Grupo

7. DISCUSIÓN

Antes de comentar los resultados obtenidos y compararlos con otros estudios, hay que tener en cuenta las limitaciones encontradas para seleccionar la muestra. En un principio nuestra investigación se dirigía a EA que presentasen un deterioro en el FAST en niveles I y II. Debido a la dificultad de tal requisito, ya que presentaban en su mayoría un deterioro mayor, tuvimos que optar por no poner límites en el nivel de FAST.

Prueba de ello es que en los datos analizados encontramos que el 69,3 % de los sujetos presentan un FAST \leq que III y el 30,7 % restante presenta un FAST \geq que IV.

Constatamos en la recogida de datos dos aspectos importantes: que el diagnóstico de la demencia inicial y leve está infravalorado, apenas se identifica en atención primaria y su detección depende de la percepción de la familia sobre los cambios de hábitos y actitudes. Por otro lado que los niveles de deterioro que presentan en la evaluación inicial algunos sujetos del estudio probablemente se debía al no uso de funciones más que a un deterioro cognitivo.

Estas consideraciones influirán seguramente en la obtención de resultados con respecto al nivel de deterioro, lo que dificulta la abstracción de conclusiones firmes generalizadas. Lo podemos ver en el análisis llevado a cabo con los sujetos que recibieron solo Tratamiento Farmacológico con respecto a los sujetos que no recibieron ningún Tratamiento, ya que nos muestra unos primeros resultados no significativos pero sí inesperados: los sujetos que no reciben ningún tratamiento presentan un menor empeoramiento en MMSE que los sujetos que reciben tratamiento farmacológico (Ver tablas 44 y 46). Sumado a esto vemos que existen diferencias significativas en la prueba del ADAS-Cog (Ver tablas 61, 62), a favor de los que no reciben ningún tratamiento (Ver tablas 44 y 46). Entre las razones que pueden explicar estos resultados puede estar que los sujetos que no reciben ningún tipo de tratamiento parten de mejores puntuaciones en las pruebas cognitivas (Ver tablas 8, 9, 18 y 19). Tomando como referencia el empeoramiento

relativo en el ADAS-Cog respecto de las puntuaciones iniciales (Ver tablas 9 y 19), veríamos como los sujetos que reciben tratamiento farmacológico empeoran un 22,17 %, mientras que los sujetos que no reciben ningún tratamiento empeoran un 34,85 %, lo cual nos lleva a unos resultados más coherentes en nuestro estudio.

De los resultados expuestos se desprende que el programa aplicado se ha desarrollado con un comportamiento distinto según haya sido la intervención: farmacológica, cognitiva o combinada. Los sujetos que han recibido tanto tratamiento combinado como cognitivo no muestran diferencias significativas entre ellos en ninguna prueba (Ver tablas 55 y 56) y ambos mejoran sobre los sujetos que no han recibido ningún tratamiento en Estimulación Cognitiva (Ver tablas 57, 58, 63, 64, 43, 45 y 46). Tomando como referencia la mejoría relativa en el ADAS-Cog respecto de las puntuaciones iniciales (Ver tablas 4, 14), veríamos que los sujetos que reciben un tratamiento combinado mejoran un 26,72 % y los sujetos que reciben tratamiento cognitivo mejoran un 12,12 %, así explicaremos que el efecto del fármaco en el tratamiento combinado influye también en los resultados del ADAS-Cog.

Los sujetos que reciben tratamiento farmacológico y se encuentran divididos por mayor o menor nivel de deterioro, presentan diferencias significativas (Ver tablas 77 y 78) sólo en la prueba del ADAS-Cog a favor de los sujetos que presentan un nivel de deterioro \leq III (Ver tablas 49 y 50), ratificando una vez más que con esta prueba se observa de una manera más precisa la evolución de los sujetos en tratamiento; no obstante con los sujetos que reciben tratamiento combinado y que se encuentran divididos en mayor o menor nivel de deterioro no presentan diferencias significativas (Ver tablas 67, 68), lo que nos lleva nuevamente a plantearnos el análisis por mejoría relativa en el ADAS-Cog respecto de las puntuaciones iniciales (Ver tablas 25, 30), resultando que los sujetos que presentan un menor nivel de deterioro mejoran un 32,20 % mientras que los sujetos que presentan un mayor nivel de deterioro mejoran un 19,81 % confirmando los resultados esperados.

Esto nos lleva a deducir que esta prueba detecta mejor los cambios por pequeños que estos sean. En esta línea encontramos estudios con donepezilo de

Rogers y cols., (1996); Nobili y cols., (2002); Rockwood y col., (2002) que observan, que en el ADAS-Cog aparecen diferencias significativas una vez retirado el tratamiento mientras que otras pruebas cognitivas no son sensibles. Pudiese ocurrir que pruebas como el MMSE recogen los resultados de forma más global. Por consiguiente en la evaluación han de considerarse dichas pruebas específicas para tener una mayor precisión en la valoración de la eficacia del tratamiento.

Los sujetos que no reciben tratamiento cognitivo empeoran en MMSE una media de 3,24 puntos, confirmándose así la pérdida que recoge (Corey-Bloom y cols., 1993) tras elaborar una tabla en la que recopila varios estudios sobre la pérdida anual de puntos en el MMSE en EA que no reciben tratamiento de estimulación que va desde 1,8 a 4,2 puntos, con una desviación típica que oscila entre 4,3 y 5,0.

Los resultados en el estado de ánimo muestran una mejoría importante en todos los grupos, incluso en los que no reciben ningún tratamiento (Ver tablas de la 43 a la 50). En los grupos de tratamiento ha podido influir que hemos trabajado con un modelo de “grupos de discusión” definidos por Wilson y col. (1992) como grupos en los que además de recibir información, se produce una participación de forma activa y un intercambio de experiencias que ayudan en muchas ocasiones a la desdramatización de algunas circunstancias que tienen estas personas. Entendemos que el grupo proporciona un marco en el que se permite el apoyo mutuo, la transferencia de emociones, la autorreflexión y el desarrollo de relaciones interpersonales. Por lo tanto, se produce una mejora de la autoestima y una percepción más adecuada del control sobre los problemas de memoria, produciendo el beneficio adicional en el estado de ánimo.

Los sentimientos constituyen una poderosa influencia sobre la razón: ésta se construye probablemente sobre un impulso (emoción) innato mediante un proceso que se parece al dominio de una habilidad u oficio. Si eliminamos el impulso, no adquiriremos la maestría, pero poseer el impulso no nos transforma automáticamente en maestros. Evaluar el papel de los sentimientos nos puede dar una oportunidad de aumentar sus efectos positivos y de reducir su peligro

potencial (Damasio, 1996). No creemos que el conocimiento acerca de los sentimientos nos tenga que hacer menos inclinados a la verificación empírica. Sólo vemos que un mayor conocimiento sobre la fisiología de la emoción y del sentimiento debería hacernos más conscientes de los fallos de la observación científica.

Es preocupante la aceptación de la importancia de los sentimientos sin que haya ningún esfuerzo para comprender su compleja maquinaria biológica y sociocultural. El mejor ejemplo de esta actitud puede encontrarse en el intento de explicar los sentimientos heridos o el comportamiento irracional mediante la apelación a causas sociales superficiales o a la acción de los neurotransmisores, dos explicaciones que impregnan el discurso social tal como se presenta en medios visuales y escritos; y en el intento de corregir los problemas personales y sociales con drogas médicas y no médicas.

El hecho de que grupos que no reciben ningún tipo de tratamiento también mejoren el estado de ánimo puede deberse a que los enfermos de Alzheimer a medida que avanzan en su deterioro pierden la conciencia de la enfermedad facilitando su mejora en el ánimo. Esta supuesta pérdida de conciencia de la enfermedad lo podemos observar en las características que van definiendo los diferentes niveles de deterioro en el FAST, las cuales reflejan como en los primeros niveles a menudo aparecen pérdidas cognitivas y conductas depresivas, haciéndose eco de su deterioro. A medida que va evolucionando la enfermedad estos trastornos psicoafectivos tienden a desaparecer, dando lugar a trastornos psicóticos (Reisberg y cols., 1982). Por otro lado, los criterios diagnósticos de los EA propuestos por el grupo NINCDS-ADRDA recoge en el apartado C que entre las características clínicas consistentes con el diagnóstico de EA probable pueden aparecer síntomas asociados de depresión. Por lo que el test de depresión geriátrica forma parte de la evaluación, para un diagnóstico diferencial en los EA.

El que el Tratamiento Farmacológico resulte en una mejoría del estado de ánimo (Ver tabla 44) puede ser porque ejerce una amplia influencia en el sistema colinérgico central y esté más allá de su papel en la atención, la memoria, y otras funciones intelectuales también influye en síntomas neuropsiquiátricos como la

depresión. Éstos se han correlacionado con la disfunción prefrontal y límbica. En éstas regiones cerebrales, es posible que exista una mayor denervación colinérgica en comparación con el grado de afectación estructural, quedando así un terreno más favorable desde el punto de vista fisiopatológico para un aumento de la actividad colinérgica. Existen datos que hablan a favor de una cierta eficacia de los agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa sobre algunas alteraciones neuropsiquiátricas observadas con frecuencia en la EA (Kaufer y cols., 1996; Kaufer y cols., 1998; Morris y cols., 1998; Raskind y cols., 1997; Weiner y cols., 2000; Perlis y cols., 2002; Bonner y col., 2002; Ito y col., 2002).

¿Por qué obtienen mejores resultados en las pruebas cognitivas los sujetos que han recibido estimulación que los que sólo han recibido fármaco? (Ver tablas 44 y 45) Podría considerarse el hecho de que el programa aplicado incide en el entrenamiento sistemático de patrones de comportamiento dado que el paciente los ha ido perdiendo. La metodología aplicada se ha basado en pautar de forma repetitiva secuencias que comprenden una tarea (ir de compras, levantarse, vestirse, etc.) basándonos en un sustrato sensitivo para conseguir las respuestas mentales: la presentación del programa se centraba en imágenes y éstas se apoyaban en audiciones musicales como referencia contextual o de sonidos que tenían que ver con la acción (por ejemplo: si aparece la imagen de cerrar la puerta, se oye el ruido de la puerta). Al ser éste el procedimiento hemos podido asegurar que siempre se haya hecho igual. El paradigma que propone la terapia de movimiento en el campo de la neurorehabilitación también se ha basado en la repetición sistemática para recuperar el uso del miembro afectado (Ince, 1969; Halberstam y cols., 1971; Ostendorf y col., 1981; Wolf y cols., 1989).

Incluir las imágenes como base del programa fue motivado por la eficacia que presentan investigaciones llevadas a cabo por Heiss y col., (1993) y Heiss y cols., (1994) con Tratamiento Combinado (Fármaco y Estimulación Cognitiva) en el área de procesamiento visual; o los resultados esperanzadores que presentan Kesslak y cols., (1997) Sandman (1993) para mejorar la memoria reforzando con imágenes el lenguaje.

En cuanto a la música estudios de Aldridge, (2000) que parten de considerar que el deterioro de la memoria de reconocimiento en la fase temprana de Alzheimer se debe a los déficits en el código contextual. Este autor llevó a cabo estudios donde muestra el efecto de la música como código contextual para mejorar la memoria de reconocimiento. En nuestro programa de intervención incluimos a lo largo de cada sesión música de fondo; esto ha podido servir de señal contextual. Usar en los programas experiencias que usan señales sensoriales para recuperar mejor la acción de los eventos es un campo prometedor en la memoria residual. Las implicaciones de estos hallazgos nos abren el camino para usar terapéuticamente las artes creativas que dan énfasis a las habilidades sensoriales. Ya Jackson (1884) tras sus estudios concluía como áreas del cerebro más primarias se hacen cargo de áreas superiores dañadas. En la misma línea Reisberg y cols., (1985) consideran que las fases de deterioro de los EA reflejan un cambio en la estructura de pensamiento que coincide con las etapas evolutivas que propone Piaget. Estos enfermos se caracterizan porque pasan de usar un pensamiento abstracto a una necesidad de referencias del aquí y ahora; las capacidades sensoriales les sirven como señales al igual que ocurre en los niños que están en el pensamiento de operaciones concretas o pensamiento sensoriomotor.

En la 18 th Internacional Conference of Alzheimer's Disease Internacional celebrada en Barcelona en Octubre de 2002 hemos podido recoger diferentes aportaciones de tratamientos dirigidos a EA basados en el arte como el de Cullell (2002) o el de Rodríguez (2002).

Nuestro programa ha influido en la estimulación de la función y organización del sistema nervioso al igual que el de otros autores (Liepert y col., 1998; Liepert y cols., 2000; Kopp y col., 1999; Bauder y cols., 1999; Butefisch y cols., 1995; Hesse y col., 1995). Hecho que confirmaría la ventaja que supone manipular terapéuticamente la recuperación espontánea del SNC tras una lesión en enfermos de Alzheimer. Los resultados pueden redundar en la línea de los recientes descubrimientos de los tratamientos en neurorehabilitación basados en la investigación básica sobre como el sistema nervioso central responde a la lesión y como readquieren los pacientes los comportamientos perdidos una vez que han

sido entrenados (Taub y cols., 2002). Por el contrario el Tratamiento Farmacológico al incidir en medicación colinérgica, para restablecer los neurotransmisores que activan las regiones cerebrales dañadas, no actúan con la suficiente rapidez como para que el sistema nervioso se reorganice, es decir, que las neuronas subyacentes a las dañadas permitan mantener los patrones de conducta. Los resultados del perfeccionamiento sustancial en el uso de la extremidad tras una lesión neurológica (Liepert y cols., 2000; Koop y col., 1999; Bauder y cols., 1999) y la recuperación de la función lingüística (Pulvermüller y col., 2001; Merzenich y col., 1996; Tallal y col., 1996) lo ratifican. El tratamiento combinado resulta eficaz en cuanto a facilitar la plasticidad cerebral porque la intervención se hace en los dos frentes, de dentro afuera (fármaco) y de fuera a dentro (estimulación): mientras que el fármaco se encarga de restablecer la activación de los neurotransmisores, la estimulación va restableciendo los patrones de conducta que el deterioro neuronal ha devastado. Este tipo de tratamiento combinado ayuda al sistema nervioso a recuperar su capacidad de autorregeneración cuando sufre una lesión neurológica.

En base a los resultados revisados en la literatura científica y los nuestros propios los programas de intervención futuros deben sobrentender aspectos sensoriales como fórmula eficaz de tareas cognitivas. Esta consideración se basa en que entrenar aspectos cognitivos perdidos como el lenguaje, las referencias temporales y espaciales, pérdida del esquema corporal, etc. nos llevan a mejoras mientras dura el tratamiento pero no se observa generalización y a la larga aparece nuevamente el deterioro (Hanley, 1981; Goldstein y cols., 1982; Woods, 1983; Robert y cols., 2001).

Plantear aspectos sensoriales en los programas de Estimulación Cognitiva nos asegura que los enfermos tengan presente continuamente referencias ya que éstas son perceptibles. Por otro lado la memoria implícita en los EA parece mantenerse intacta (Maki, 1995) y ésta se basa en aspectos sensoriales en su aprendizaje (Camp y cols., 1996; Schachter y cols., 1988; Knopman y col., 1987; Bylsma y cols., 1992; Brandt y col., 1995).

La afirmación de Descartes, quizá la más famosa de la historia de la filosofía: “Pienso, luego existo” tomada en sentido literal ilustra precisamente lo contrario de lo que ha sido nuestro programa de tratamiento ya que sugiere que pensar son los sustratos reales del ser, precisamente la limitación que tenemos con los EA es que esta posibilidad se encuentra devastada. Hemos de darnos cuenta que mucho antes de que surgiera la humanidad, los seres eran seres. En algún punto de la evolución, comenzó una consciencia elemental. Con esta consciencia elemental vino una mente simple; con una mayor complejidad de la mente apareció la posibilidad de pensar y, aún más tarde, de utilizar el lenguaje para comunicar y organizar mejor el pensamiento. Así, pues, en el principio fue el ser, y sólo más tarde fue el pensar. Y para nosotros ahora, a medida que llegamos al mundo y nos desarrollamos, seguimos empezando con el ser, y sólo más tarde pensamos (Damasio, 1996).

En esta línea se ha basado nuestro programa; partimos de referentes sensoriales (música, imágenes, movimiento) para que los EA pudiesen sentir a la vez que se les introducían patrones de conducta que queríamos mantener o instaurar en su repertorio. Una vez experimentados podrían pensarlos nuevamente.

Probablemente este es el motivo por el que en nuestro estudio no observamos mejoras en el área cognitiva con el Tratamiento Farmacológico; también podría explicar porque los Tratamientos Farmacológicos a largo plazo no pueden evitar el declive cognitivo (Bryson y col., 1997; Rogers y cols., 1998; Nobili y cols., 2002). El EA ha de recrear la actuación conductual; los sentidos actuarán de canal para la experiencia. Una vez instaurada sería el momento donde tendría sentido el fármaco colinérgico: en la actividad mental y no en la experienciación sensorial. En esta línea están las conclusiones de las investigaciones llevadas a cabo por McKhann (2002) y Kempermann y cols., (2002) cuando aseguran que el enriquecimiento medioambiental facilita la neuroplasticidad.

No obstante, durante los tres últimos siglos, la finalidad de los estudios biológicos y de la medicina ha sido la comprensión de la fisiología y la patología del cuerpo propiamente dicho. La mente quedaba fuera, abandonada en gran parte

como objeto de la preocupación de la religión y la filosofía, e incluso después de haberse convertido en el foco de una disciplina específica, la psicología, no empezó a obtener entrada en la biología y la medicina hasta hace muy poco.

Los límites de nuestro conocimiento actual pueden deberse a cualquiera de las siguientes consideraciones: la primera es que sólo una pequeña parte de la circuitería de nuestro cerebro está especificada por los genes. El genoma humano especifica con gran detalle la construcción general del cerebro. Pero no todos los circuitos se desarrollan y funcionan tal y como lo establecen los genes (Spinnher y col., 1988; Martín y cols., 1986). Gran parte de la circuitería de cada cerebro, en cualquier momento determinado de la vida adulta, es individual y única, pues constituye un reflejo fiel de la historia y las circunstancias de dicho organismo.

La segunda es que cada organismo humano funciona en colectivos de seres parecidos; la mente y el comportamiento de los individuos que pertenecen a dichos colectivos y que funcionan en ambientes culturales específicos no están modelados simplemente por las circuiterías guiadas por la actividad mencionada anteriormente, y menos aún modelados únicamente por los genes. Para comprender de manera satisfactoria el cerebro que fabrica la mente humana y el comportamiento humano es necesario tener en cuenta su contexto social y cultural (Damasio, 1996).

Tercero el esfuerzo para comprender la mente en términos biológicos se ha retrasado varias décadas, y es justo decir que apenas ha empezado. Mejor tarde que nunca, pero el retraso significa que por ahora se ha perdido el impacto potencial que un conocimiento profundo de la biología de la mente podría haber tenido en los EA.

Nuestra interpretación de la condición de los EA es que la lesión que han sufrido ha demolido parcialmente la mente cognitiva. De este modo, el estado de conciencia que pueden construir se halla empobrecido debido al menoscabo en su capacidad de procesar estados corporales actuales. Ésta se basa en información vieja, que se hace más antigua a cada minuto que pasa. En esta línea apuntan los trabajos llevados a cabo por Farinal y cols, (2002) o el llevado a cabo por Bernhardt y cols., (2002) que recogen una mejora en los grupos que entrenan

habilidades cognitivas de la vida diaria. Consideran poco efectivo tratar de entrenar aspectos puramente cognitivos demolidos por el deterioro en los EA.

Quizá la tarea más indispensable que podemos hacer como seres humanos, cada día de nuestra vida, es recordarnos a nosotros mismos y a los demás que somos complejos, frágiles, finitos y únicos. Y esta es, desde luego, la tarea difícil: desplazar el espíritu de su pedestal en ninguna parte hasta un lugar concreto, al tiempo que se conserva su dignidad y su importancia; reconocer su humilde origen y su vulnerabilidad. Posiblemente los resultados positivos que recogen Baker y cols., (2001) en su estudio tras aplicar un programa multisensorial responde a la importancia de lo sensitivo como base de aprendizajes más complejos.

La frase: “Siento luego existo” como principio de tratamiento a los EA puede ser un buen comienzo de nuevas investigaciones.

8. CONCLUSIONES

1. Los sujetos que han recibido Tratamiento Combinado (Fármaco y Estimulación Cognitiva) y los sujetos que han recibido sólo Tratamiento Cognitivo mejoran significativamente en el área cognitiva frente a los que no han recibido Tratamiento y los que sólo han recibido Tratamiento Farmacológico.
2. Los sujetos que han recibido Tratamiento Combinado (Fármaco y Estimulación Cognitiva) mejoran significativamente en el área emocional; con respecto a los que no han recibido ningún tratamiento.
3. Los sujetos que han recibido sólo Tratamiento Farmacológico mejoran en el área emocional, independientemente del grado de deterioro, pero no en el área cognitiva.
4. Los sujetos que han recibido Tratamiento Combinado mejoran significativamente, tanto en el área emocional, como en el área cognitiva, independientemente del grado de deterioro.
5. Los sujetos que presentan menor deterioro y que reciben Tratamiento Farmacológico presentan menor grado de deterioro en funciones cognitivas específicas que los de mayor grado de deterioro.

9. BIBLIOGRAFÍA

Abrahams, JP. y Camp, CJ. (1993): Maintenance and generalization of object naming training in anomia associated with degenerative dementia. *Clin Gerontol*; 12: 57-72.

Agüera, L.; Martín, M. y Durante, P. (2000): “Enfermedad de Alzheimer: 100 preguntas más frecuentes”. Edimsa. Editores Médicos SA.

Agüera, L. y Ortiz, LF. (2002): Demencia y depresión: etiopatogenia y clínica. 18th International Conference of Alzheimer’s Disease International. Barcelona, Octubre. 33.

Aguirre, C. (2001): Reflexiones acerca del diagnóstico de la carencia de vitamina B12. *Med. Clín. Barcelona*; 116: 457-458.

Ajuriaguerra, J. (1982): Piaget et la Neuropsychiatrie. *Archives de Psychologie*; 50: 49-61.

Ajuriaguerra, J.; Rego, A.; Richard, J. y cols. (1970): Psychologie et Psychometrie du Vieillard. *Confrontations Psychiatriques*, 5: Psychopathologie de la Vieillesse; 22-37.

Alberca, R. (2001): Atrofia cortical posterior. *Rev. Neurol.*; 32: 1063-1067.

Albert, MS.; Moss, MB.; Tanzi, R., y cols. (2001): Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*; 7: 631-639.

Aldridge, D. (1993): Music and Alzheimer’s disease assessment and therapy: discussion paper. *Journal of the Royal Society of Medicine*; 86: 93-95.

Aldridge, D. (1994): Alzheimer’s Disease: rhythm, timing and music as therapy. *Biomedicine and Pharmacotherapy*; 48, 7: 275-281.

Aldridge, D. (1995): Music Therapy and the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of British Music Therapy*; 5, 2: 28-63.

Aldridge, D. (2000): Music therapy in dementia care. London: Jessica Kingsley Publishers.

Allen, CK. (1989): Treatment plans in cognitive rehabilitation. *Occup. Ther. Pract.*; 1: 18.

Alzheimer, A. (1907): Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg. Ztschr. Psychiat.*; 64: 146-148.

Amaducci, L., y Lippi, A. (1991): The epidemiology of dementia, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. F.Boller y J.Grafman (eds.): *Handbook of Neuropsychology*, Vol. 5. Elsevier Science Publishers, B.V.

American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Working Group on ApoE and Alzheimer Disease (1995): Statement on use of apolipoprotein E testing for Alzheimer disease. *JAMA*; 274: 1627-1629.

American Psychiatric Association (1987): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3^a ed., revisada. Washington DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association (1994): *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington DC: American Psychiatric Press; 4^a ed.

American Psychiatric Association (1997): Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and others dementia of late live.

Amouyel, P.; Vidal, O.; Launay, J.M.,y Laplanche, J.L. (1994): The apolipoprotein E alleles as major susceptibility factors for Creutzfeldt-Jakob disease. The French Research Group on Epidemiology of Human Spongiform Encephalopathies. *Lancet*; 344: 1315-1318.

Anand, R. y cols. (1996): Efficacy and safety results of the early phase studies with EXELON TM(ENA-713) in Alzheimer's disease: an overview. *J. Drug Dev. Clin. Pract.*; 8: 109-116.

Anand, R. y Gharabawi, G. (1996): Clinical development of EXELON TM (ENA-713): The ADENA programme. *J. Drug Dev. Clin. Pract.*, Febrero, 8 : 9-14.

Anand, R. y Gharabawi, G. The ADENA programme: International coordinated phase III development of a second generation acetylcholinesterase inhibitor (SDZ ENA-713). Poster presentation.

Andreasen, N. y cols. (2001): Evaluation of CSF-Aβ42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. *Arch. Neurol.*; 58: 373-379.

Anguiano, M. y cols. (2001): Synthesis and binding properties of compounds designed for SPECT imaging of Alzheimer's disease amyloid. *Neurobiol. Aging*; 22:335.

Arenander, A. y De Vellis, J. (1983): *Frontiers of Glial Physiology*. En: R. Rosenberg (ed.). *The Clinical Neurosciences*. Nueva York : Churchill Livingstone; sección V, 53-91.

Aricept (donepezil hydrochloride) (1996): Package Insert, EE.UU. Aricept (clorhidrato de donepezilo). Ficha Técnica. Europa.

Aronson, MK.; Ooi, WL.; Geva, DL.; Masur, D.; Blau, A., y Frishman, W. (1991): Dementia. Age-dependent incidence, prevalence, and mortality in the old. *Arch. Intern. Med.*; 151: 989-992.

Artiga, MJ.; Bullido, MJ.y Frank, A. (1998): Risk for Alzheimer's disease correlates with trascripcional activity of the APOE gen. *Hum. Mol. Genet.*; 7: 1887-1889.

Atack, J. y cols. (1983): Molecular forms of acetylcholinesterase in senile dementia of Alzheimer type: selective loss of the intermediate (10s) form. *Neurosci. Letters*; 40: 199-204.

Bachman, DL.; Wolf, PA.; Linn, R., y cols. (1992): Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study. *Neurology*; Jan, 42: 115-119.

Bachman, DL.; Wolf, PA.; Linn, R., y cols. (1993): Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: the Framingham Study. *Neurology*; 43: 515-519

Bach-y-Rita, P. (1990): Brain plasticity as a basis for recovery of function in humans. *Neuropsychologia*; 28: 547-554.

Bäckman, L. (1992): Memory training and memory improvement in Alzheimer's disease: rules and exceptions. *Acta Neurológica Scandinavica*; 139: 84-89.

Baines, S.; Saxby, P. y Ehlert, K. (1987): Reality orientation and reminiscence therapy. *British Journal Psychiatry*; 151: 222-231.

Baker, R.; Bell, S.; Baker, E.; Gibson, S.; Holloway, J.; Pearce, R.; Dowling, Z.; Thomas, P.; Assey, J. y Wareing, LA. (2001): A randomized controlled trial of the effects of multi-sensory stimulation (MSS) for people with dementia. *Br J. Clin. Psychol.*; Mar, 40(Pt1): 81-96.

Baldereschi, M.; di Carlo, A.; Lepore, V.; Braco, L.; Maggi, S.; Grigoletto, F. y cols. (1998): Estrogen-replacement therapy and Alzheimer's disease in the Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology*; 4: 996-1002.

Baltes, MM. y Wener Whal, H. (1990): Dependencia en los ancianos. En: Carstensen, LL. y Edelstein, BA (eds.) *Gerontología clínica y salud: intervención psicológica y social*. Madrid: Martínez Roca.

Baltes, MM. y Zerbe, MB. (1976): Re-establishment of self-feeding in a nursing home resident. *Nursing Research*; 25: 24-26.

Baltes, MM.; Burgess, RL. y Stewart, RB. (1980): Independence and dependence in nursing home residents: an operant ecological study. *International Journal of Behavioural development*; 3: 489-500.

Baltes, PB. (1987): Theoretical Propositions of Life-Span Developmental Psychology: On the Dynamics Between Growth and Decline. *Deve Psychol.*; 23: 611-626.

Baltes, PB.y Baltes, MM. (1993): Psychological peerspectives on successful aging: The model of selective optimization with compensation. En: Baltes, PB.; Baltes, MM (eds.): *Successful Aging. Perspectives from the Behavioral Sciences.* Cambridge: Cambridge University Press; 1-34.

Barker, VL. y Brunk, B. (1991): The role of a creative arts group in the treatment of clients with traumatic brain injury. *Music Therapy Perspectives*; 9: 26-31.

Bartus, R.T.; Dean, R.L.; Beer, B.,y Lippa, A.S. (1982): The cholinergic hypotesis of geriatric memory dysfunction. *Science*; 217: 408-417.

Barroso Ribal, J. (1997): Daño cerebral y calidad de vida: demencias. *Fundación Mapfre Medicina.Madrid*; 97-112.

Bauder, H.; Sommer, M.; Taub, E. y Miltner, W.H.R. (1999): Effect of CI therapy on movement-related brain potentials. *Psychophysiology* 36; S31.

Baumann, SB.; Papanicolau, AC. y Levin, HS. (1992): Auditory steady state responses in subjects with early Alzheimer's disease. En Hoke M.; Erne, SM.; Okada, YC. (Eds.). *Biomagnetism: Clinical Applications.* Amsterdam, Elsevier.

Beatty, WV.; Zavadil, KD. y Bailly, R. (1988): Preserved musical skills in a severely demented patient. *International Journal of Clinical Neuropsychology*; 10: 158-164.

Beck, C.; Frank, L.; Chumbler, NR.; O'Sullivan, P.; Vogelpohl, TS.; Rasin Walls, R.; y Baldwin, B. (1998): Correlates of disruptive behavior in severely cognitively imp nursing home residents. *Gerontologist*, Apr, 38: 189-198.

Beck, C.; Heacock, P.; Mercer, S. y cols. (1988): The impacto of cognitive skills remediation training of persons with Alzheimer's disease or mixed dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry*; 21: 73-88.

Beck, CK. (1998): Psychosocial and behavioral interventions for Alzheimer's disease patients and their families. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, Spring, 6(2 suppl. 1): S41-48.

Benson, DN.; Cameron, D.; Humbach, E. y col. (1987): Establishment and impact of a dementia unit within the nursing home. *J.Am. Geriatrics Soc.*; 35: 319-323.

Berezin, MA. (1980): Isolation in the aged: Individual dynamics, community and family involvement. *Journal of Geriatric Psychiatry*; 13: 3-17.

Bergener, M. y Reisberg, B. (1989): *Diagnosis and Treatment of Senile Dementia*. Heidelberg: Springer-Verlag. Berlín.

Bermejo Pareja, F., y del Ser, T. (1994): La graduación de las demencias y su estudio evolutivo. En: Del Ser Quijano, T., Peña-Casanova J. (eds.): *Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia*. Barcelona: JR Proas; 179-199.

Bermejo, F., y Colmenarejo, C. (1990): Epidemiología. En: Tolosa, E. Alom J. (eds.): *La enfermedad de Alzheimer*. Barcelona: Doyma; 1-20.

Bermejo, F.; Alom, J.; Peña-Casanova, J. y cols. (1994): Registro multicéntrico de casos incidentes de demencia. Un estudio del grupo de demencias de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología*; 9: 401-406.

Bernhardt, T.; Maurer, K. y Frolich, L. (2002): Effect of daily living-related cognitive training on attention and memory performance of persons with dementia. *Z. Gerontol. Geriatr, Feb.*; 35(1): 32-38.

Berrios, GE. (1989): Non-cognitive symptoms and the diagnosis of dementia. Historical and clinical aspects. *British Journal of Psychiatry*; 154, 4 (suppl.): 11-16.

Berrios, GE. (1990): Memory and the cognitive paradigm of dementia during the nineteenth century: a conceptual history. En: R. Murray, T. Turner (eds.). *Lectures on the History of Psychiatry*. Londres: Gaskell.

Berrios, GE. (1994): Dementia and aging since the nineteenth century. En: FA. Huppert, C. Brayne, DW. O'Connor (eds.). Dementia and normal aging. Cambridge University Press.

Berrios, GE. (1994): Dementia: Historical overview. En: A. Burns, R. Levy (eds.). Dementia. Londres: Chapman Hall.

Beyreuther, K., y Masters, C.L. (1991): Amyloid precursor protein (APP) and beta-A4 amyloid in the etiology of Alzheimer's disease: precursor-product relationships in the derangement of neuronal function. *Brain Pathol.*; 1: 241-251.

Binetti, G.; Locascio, JJ.; Corkin, S., y cols. (2000): Differences between Pick disease and Alzheimer disease in clinical appearance and rate of cognitive decline. *Arch. Neurol.*; 57: 225-232.

Binetti, G.; Magni, E.; Cappa, S.F.; Padovani, A.; Bianchetti, A., y Trabucchi, M. (1995): Semantic memory in Alzheimer's disease: an analysis of category fluency. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*; 17: 82-89.

Blackburn, D. (1996): The six Thousand dollar system. *Virtual Reality. Special Reports*, Jan, 3: 22-24.

Blesa, R. (1998): Neuroimagen y enfermedad de Alzheimer. En: Alberca, R.; López-Pousa, S. (eds.): *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid: SmithKline Beecham; 293-299.

Blesa, R.; Mohr, E.; Miletich, RS.; Hildebrand, K.; Sampson, M. y Chase, TN. (1996): Cerebral metabolic changes in Alzheimer's disease: neurobehavioral patterns. *Dementia*; Sep-Oct, 7(5): 239-245.

Bliwise, DL.; Tinkelenberg, J.; Yesavage, JA. y cols. (1993): "Sleep in normal aging and dementia". *Sleep*; 16: 440-481.

Boada, M. (1999): Alimentación e historia natural de la enfermedad de Alzheimer. En: *Una cocina para el enfermo de Alzheimer*; Barcelona: Glosa, S.L.

Boada, M. y Tárraga, L. (1998): "El tratamiento longitudinal de la enfermedad de Alzheimer". *Continua Neurológica*, Enero, 1: 82-106.

Boada, M.; Tárraga, Ll.; Monteserín, R.; Hernández, I.; Juncá, S.; Patricio, F., y cols. (1998): A Neuropsychological and Global Study of Cognitive Impairment and Dementia (CID) in the Catalanian Geriatric Institutionalized Subjects. *J. Clin. Epidemiol.*; 51 (suppl. 1): 19S.

Boada, M.; Tárraga, Ll.; Monteserín, R.; Nebot, C., y Canela, J. (1995): Epidemiología de los trastornos cognitivos en la población geriátrica de los "Casals d'avis" de Barcelona ciudad. *Rev. Neurol.*; 23: 166-173.

Boada, M.; Tárraga, Ll.; Monteserín, R.; Nebot, C., y Canela, J. (1995): Epidemiología de los trastornos cognitivos en población geriátrica internada en centros sociosanitarios de Barcelona ciudad. *Rev. Neurol.*; 23: 174-180.

Boada, M.; y Tárraga, L. (2000): La enfermedad de Alzheimer y otras demencias y su tratamiento integral. En: *Gerontología Social*. Rocío Fernández-Ballesteros (directora). Ediciones Pirámide. Colección "Psicología"; 547-579.

Boada, M. y Tárraga, L. (2000): El programa de Psicoestimulación Integral, tratamiento complementario para la enfermedad de Alzheimer. En: *El Alzheimer: teoría y práctica*. J.M. Martínez Lage y J.M. Láinez Andrés. Ediciones Aula Médica; cap. 20: 231-251.

Boada-Rovira, M. (1998): El papel de las unidades de diagnóstico y evaluación de los trastornos cognitivos y de la conducta ante el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Neurol.*, Noviembre, 27 (supl. 1): S5-S15.

Boada-Rovira, M. (2001): Estrategias terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer: concepto ad continuum. *Rev. Neurol.*, Noviembre, 32:1074-1084.

Bobinski, M.; de León, MJ.; Convit, A.; de Santi, S.; Wegiel, J.; Tarshish, CY. y cols. (1999): MRI of entorhinal cortex in mild Alzheimer's disease. *Lancet*; 353: 38-40.

Boller, F. (1991): Hallazgos neuropsicológicos en la enfermedad de Alzheimer. En: E. Tolosa, F. Bermejo y F. Boller (eds.). *Demencia Senil: nuevas perspectivas y tendencias terapéuticas*. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica; 65-73.

Bonner, LT. y Peskind, ER. (2002): Pharmacologic treatments of dementia. *Med Clin North Am*; May. 86(3): 657-674.

Bonte, FJ.; Weiner, MF.; Bigio, EH. y White, CL. (1997): Brain blood flow in the dementias: SPECT with histopathologic correlation in 54 patients. *Radiology*; 202: 793-797.

Bouchard, RW., y Rossor, M. (1996): Typical clinical features. En: Gauthier S. (ed.): *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. Londres: Martin Dunitz; 35-50.

Bourgeois, MJ.; Christman, S. y Horowitz, IA. (1998): The role of hemispheric activation in person perception: evid for an attentional focus model. *Brain Cogn.*, Nov, 38(2): 202-219.

Bowler, JV.; Eliasziw, M.; Steenhuis, R.; Muñoz, DG.; Fry, R.; Merskey, H. y Hachinski, V. (1998): Comparative evolution of Alzheimer's disease. *Journal Neurology Neurosurg Psychiatric*; 64(1): 18-24.

Bowler, JV.; Muñoz, DG.; Merskey, H. y Hachinski, V (1998): Fallacies in the pathological confirmation of the diagnosis of Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*; 64(1): 18-24.

Boyles, JK.; Zoellner, CD.; Anderson, LJ.; Kosik, LM.; Pitas, RE.; Weisgraber, KH. y cols. (1989): A role of apolipoprotein E, apolipoprotein A-I, and low density lipoprotein receptors in cholesterol transport during regeneration of the rat sciatic nerve. *J. Clin. Invest.*; 83: 1015-1030.

Bozeat, S.; Gregory, CA.; Lambon Ralph, MA., y cols. (2000): Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease?. *J. Nuerol. Neurosurg Psychiatry*; 69: 178-186.

Braak, H.; Braak, E., y Bohl, J. (1993): Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *European Neurology*; 33: 403-408.

Braak, H.; Braak, E.; Yilmazer, D.; de Vos, RA.; Jansen, EN. y Bohl, J. (1996): Pattern of brain destruction in Parkinson's and Alzheimer's diseases. *J. Neural Transm, Apr.*, 103: 455-490.

Branconnier, RJ.; Branconnier, ME.; Walshe, TM.; McCarthy, C. y Morse, PA. (1992): Blocking the Ca(2+) - activated cytotoxic mechanisms of cholinergic neuronal death: a novel treatment strategy for Alzheimer's disease. *Psychopharmacol. Bull.*; 28(2): 175-181.

Brandt, J. y Rich, JB. (1995): Memory disorders in the dementias. En: Baddeley, AD.; Wilson, BA.; Walts, FN. (eds.): *Handbook of Memory Disorders*. Chichester: John Wiley & Sons; 243-270.

Breitner, J.C., y Welsh, K.A. (1995): Genes and recent developments in the epidemiology of Alzheimer's disease and related dementia. *Epidemiol. Rev.*; 17: 39-47.

Brenner, DE.; Kukul, WA.; Stergachis, A.; van Belle, G.; Bowen, JD.; McCormick, WC. y cols. (1994): Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *Am. J. Epidemiol.*; 3: 262-267.

Breteler, MMB.; Claus, JJ.; Launer, LJ.; Van Duijn, CM., y Hofman, A. (1992): Epidemiology of Alzheimer's disease. *Epidemiol. Rev.*; 14: 59-82.

Breuil, V.; De Rotrou, J.; Forette, F. y col. (1994): Cognitive stimulation of patients with dementia: preliminary results. *Int J Geriatr Psychiatry*; 9: 211-217.

Brook, P.; Degun, G. y Mather, M. (1975): Reality orientation, a therapy for psychogeriatric patients: a controlled study. *British Journal of Psychiatry*; 127: 42-45.

Brooks, JO.; Kraemer, HC.; Tanke, ED. y Yesavage, JA. (1993): The methodology of studying decline in Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.*; 41: 623-628.

Brotons, M. (2000): An overview of the music therapy literature relating to elderly people. En D. Aldridge (ed.), *Music therapy in dementia care*. London: Jessica Kingsley Publishers Ltd.

Brotons, M.; Koger, SM. y PickettCooper, P. (1996): The effects of music therapy intervention on agitation behaviors of Alzheimer's disease patients. *Journal of Music Therapy*; 33, 1: 2-18.

Brotons, M. y Martí Augé, P. (2002): Musicoterapia: una estrategia y recurso eficaz para el enfermo de Alzheimer y sus cuidadores profesionales. 18 th International Conference of Alzheimer's Disease International. Barcelona, Octubre. 65.

Bryson, HM. y Benfield, P. (1997): Donepezil. *Drugs and Aging*, Mar., 10: 234-239.

Buell, S.J.,y Coleman, P.D. (1981): Quantitative evidence for selective dendritic growth in normal human aging but not in senile dementia. *Brain Res.*; 214: 23-41.

Bugelski, BR. (1973): Aprendizaje humano. En: Wolman, B. (ed.) *Manual de psicología. Aprendizaje, lenguaje, pensamiento e inteligencia*. Barcelona.

Burgio, KL. y Engel, BT. (1990): Incontinencia urinaria: valoración conducta y tratamiento. En: Carstensen, Ll.; Edelstein, BA. (eds.): *Gerontología clínica: intervención psicológica y social*. Madrid: Martínez Roca.

Burgio, LD. (1986): Increasing distance and independence of ambulation in elderly nursing home residents. *Journal of applied behaviour analysis*; 19: 357-366.

Burgio, LD.; Engel, BT.; Hawkins, AM.; McCormick, KA.; Scheve, A. y Jones, LT. (1990): A staff management system for maintaining improvements in continence with elderly nursing home residents. *J Appl Behav Anal*; 23: 111-118.

Burgio, LD.; Stevens, A.; Burgio, KL.; Roth, DL.; Paul, P. y Gerstle, J. (2002): Teaching and maintaining behavior management skills in th nursing home. *Gerontologist*, Aug., 42(4): 487-496.

Burns, A.; Philpot, MP.; Costa, DC.; Ell, PJ.y Levy, R. (1989): The investigation of Alzheimer's disease with single photon emission tomography. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*; 52: 248-253.

Burt, T. (2000): Donepezil and related cholinesterase inhibitors as mood and behavioural controlling agents. *Curr Psychiatry Rep.*; Dec. 2(6): 473-478.

Butefisch, C.; Hummelsheim, H.; Kenzler, P. y Mauritz, KH. (1995): Repetitive training of isolated movements improves the outcome of motor rehabilitation of the centrally paretic hand. *J. Neurol. Sci.*; 130: 59-68.

Bylsma, FW.; Rebok, G. y Brandt, J. (1992): Long-term retention of implicit learnig in Huntington's disease. *Neuropsychologia*; 29: 1213-1221.

Caermelli, D.; Swan, GE.; Reed, T.; Schellenger, GD.y Christian, JC. (1999): The effect of Apolipoprotein e4 in the relationships of smoking and drinking to cognitive function. *Neuroepidemiology*; 18: 125-133.

Caffarra, P., y cols. (1993): Age at onset and SPECT imaging in Alzheimer's disease. *Dementia*; 4: 342-346.

Caine, E.D. (1981): Pseudodementia. Current concepts and future directions. *Archives of General Psychiatry*; 38: 1359-1364.

Callahan, L.M.,y Coleman, P.D. (1995): Neurons bearing neurofibrillary tangles are responsible for selected synaptic deficits in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*; 16: 311-314.

Camp, CJ. (1989): Facilitation of new learning in Alzheimer's disease. In: Gilmore, GC.; Whitehouse, PJ.; Wykle, ML; eds. *Memory, aging, and dementia: theory, assessment, and treatment*. New York: Springer; 212-225.

Camp, CJ. y Stevens, AB. (1990): Spaced-retrieval: a memory intervention for dementia of the Alzheimer's type (DAT). *Clin Gerontol*; 10: 658-661.

Camp, CJ.; Foss, JW.; O'Hanlon, AM. y col. (1996): Memory interventions for persons with dementia. *Appl Cogn Psychol*; 10: 193-210.

Candia, V. y col. (1999): Constraint-induced movement therapy for focal hand dystonia in musicians. *Lancet* 353; 43.

Candia, V. y col. Sensory motor retraining (SMR): a behavioral treatment for focal hand dystonia of pianists and guitarists. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* (in the press).

Carlesimo, G.A.; Fadda, L.; Marfia, G.A., y Caltagirone, C. (1995): Explicit memory and repetition priming in dementia: evidence for a common basic mechanism underlying conscious and unconscious retrieval deficits. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*; 17: 44-57.

Carstensen, LL. (1988): The emerging field of behavioral gerontology. *Behavior Therapy*; 19: 259-282.

Carstensen, LL. y Fisher, JE. (1991): Problems of the elderly in nursing homes. En: Wisocki, PA. *Handbook of clinical behaviour therapy with the elderly client*. Plenum Press. Nueva York.

Cervilla, J. (2002): The epidemiology of depression in dementia. 18th International Conference of Alzheimer's Disease International. Barcelona, Octubre. 33.

Cervilla, JA.; Prince, M.y Man, A. (2000): Smoking, drinking and incident cognitive impairment: a cohort community based study included in the Gospel Oak project. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*; 68: 622-626.

Chase, TN.; Foster, NL.; Fedio, P.; Brooks, R.; Mansi, L.y di Chiro, G. (1984): Regional cortical dysfunction in Alzheimer's disease as determined by positron emission tomography. *Ann. Neurol.*; 15(suppl.): S170-174.

Chawla, A.; Barak, Y.; Nagy, L.; Liao, D.; Tontonoz, P.y Evans, RM. (2001): PPAR-gamma dependent and independent affects macrophase-gene expression in lipid metabolism and inflammation. *Nature Medicine*; 7: 48-52.

Chen, S.; Thomas, S.; Gluekopf, R.y Bracy, O. (1997): The effectiveness of computer assisted cognitive rehabilitation for persons with traumatic brain injury. *Brain Injury*, Mar., 11: 197-209.

Clarke, R.; Smith, AD.; Jost, K.; Refsum, H.; Sutton, L.y Ueland, PM. (1998): Folate, vitamin B12 and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*; 55: 1449-1455.

Claus, JJ.; Walstra, GJ.; Hijdra, A.; van Royen, EA.; Verbeeten, B.y van Gool, WA. (1999): Measurement of temporal regional cerebral perfusion with single-photon emisión tomography predicts rate of decline in language function and survival in early Alzheimer's disease. *Eur. J. Nucl. Med.*; 26: 265-271.

Clay, E. (1980): Promoting urine control in older adults: habit retraining. *Geriatric Nursing*; 1: 252-254.

Cobb, JL. y cols. (1995): The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study. *Neurology*; 45(9): 1707-1712.

Coffey, CE.; Saxon, JA.; Ratcliff, G.; Bryan, RN., y Lucke, JF. (1999): Relation of education to brain size in normal aging. Implications for the reserve hypothesis. *Neurology*; 53: 189-196.

Cohen-Mansfield, J. y Werner, P. (1998): The effects of an enhanced environment on nursing home residents who pace. *Gerontologist*, Apr., 38(2): 199-208.

Cole, MG.; Dastoor, DP.y Koszycki, D. (1983): The hierarchic dementia scale. *J.Clin. Exp. Gerontol.*; 5: 219-234.

Cole, MG.y Dastoor, DP. (1987): A new hierarchic approach to the measurement of dementia. *Psychosomatics*; 28: 298-304.

Coleman, PG. (1974): Measuring reminiscence characteristics from conversation as adaptative features of old age. *International Journal of Aging and Human Development*; 5: 281-294.

Conde, JL. (1999): Factores de riesgo y personalidad premórbida en la enfermedad de Alzheimer: un estudio preliminar. *Rev. Mult. Gerontol.*; 9: 200-207.

Cordee, E.H.; Saunders, A.M.; Strittmatteer, W.J.; Schemechel, D.E.; Gaskell, P.C.; Small, G.W.; Roses, A.D.; Haines, J.L.,y Perick-Vance, M.A. (1993): Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*; 261: 921-923.

Corey-Bloom, J. y cols. (1995): Diagnosis and evaluation of dementia. *Neurology*, Sep., 45: 211-218.

Corey-Bloom, J.; Galasko, D. y Thal, L. (1993): Clinical features and natural history of Alzheimer's disease. En: Calne DB ed. *Neurodegenerative disease*. Philadelphia: WB Saunders; 631-645.

Coria, F.; Rubio, I.,y Bayon, C. (1994): Alzheimer's disease, beta-amyloidosis, and aging. *Rev. Neurosci.*; 5: 275-292.

Cornell-Bell, A.H.; Finkbeiner, S.M.; Cooper, M.S. y Smith, S.J. (1990): Glutamate induces Ca²⁺ waves in cultured astrocytes: long range glial signalling. *Science*; 247: 470-473.

Costa Molinari, JM. (2002): Deterioro cognitivo en la depresión: fenomenología clínica. 18 th International Conference of Alzheimer's Disease International. Barcelona, Octubre. 33.

Cotman, C.W.; Nieto-Sampedro, M. y Harris, E.W. (1981): Synapse replacement in the nervous system of adult vertebrates. *Physiol. Rev.*; 61: 684-784.

Cotman, CW. y Nieto-Sampedro, M. (1982): Brain function, synapse renewal and plasticity. *Ann Rev. Psychol.*; 33: 371-401.

Cotman, CW. Y Nieto-Sampedro, M. (1984): Cell biology of synaptic plasticity. *Science*; 225: 1287-1294.

Courtright, P.; Johnson, S.; Baumgartner, MA.; Jordan, M. y Webster, JC: (1990): Dinner music: does it affect the behavior of psychiatric inpatients?. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*; 28, 3: 37-40.

Cowburn, R.F. (1995): Membrane alterations in Alzheimer's disease and aging. *Trends Neurosci.*; 18: 483-484.

Coyle, J.P. y Puttfarcken, P. (1993): Oxidative stress, glutamate and neurodegenerative disorders. *Science*; 262: 689-700.

Coyle, J.T.; Price, D.L. y DeLong, M.R.(1983): Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science*, Mar., 219: 1184-1190.

Croisile, B.; Trillet, M.; Fondarai, J.; Laurent, B.; Mauguière, F. y Billardon, M. (1993): Long-term and high-dose piracetam treatment of Alzheimer's disease. *Neurology*; 42: 301-305.

Crust, M. y van Broeckhoven, C. (1998): Molecular Genetics of Alzheimer's Disease. En: Growdon, J.; Rossor, M. (eds.): *The Dementias*. Woburn: Butterworth-Heinemann; 155-170.

Crystal, H.; Dickson, D.; Davies, P., y cols. (2000): The relative frequency of "dementia of unknown etiology" increases with age and is nearly 50% in nonagenarians. *Arch. Neurol.*; 57: 713-719.

Cucchiara, B.y Kasner, SE. (2001): Use of statins in CNS disorders. *J.Neurol. Sci.*; 187: 87.

Cullell Gómez, N. (2002): La estimulación cognitive a través del arte. 18th International Conference of Alzheimer's Disease International. Barcelona; Octubre. 93.

Cumming, E. y Henry, WH. (1961): Growing old: The process of disengagement. New York: Basic Books.

Cummings, J.L. (1988): Dementia of the Alzheimer Type: challenges of definition and clinical diagnosis. En: H.A. Whitaker (ed.). Neuropsychological Studies of Non Focal Brain Damage. Nueva York: Springer-Verlag; 86-107.

Cummings, JL.; Gorman, DG. y Shapira, J. (1993): Physostigmine ameliorates the delusions of Alzheimer's disease. Biol Psychiatry; 33: 536-541.

Cummings, JL.; Mega, M.; Gray, K. y cols. (1994): The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia). Neurology; 44: 2308-2314.

Cummings, JL.; Vinters, HV.; Cole GM., y Khachaturian, ZS. (1998): Alzheimer's disease. Etiologies, pathophysiology, cognitive reserve and treatment opportunities. Neurology; 51 (suppl. 1): 2-17.

Cutler, S. (1989): Elder care in occupational therapy. Stack. En: Thorofare. NJ.

Daly, U.; Zaitchik, D.; Copeland, M., y cols. (2000): Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. Arch. Neurol.; 57: 675-680.

Damasio, AR. y Damasio, H. (1993): Cortical systems underlying knowledge retrieval: Evidence from human lesion studies. En Poggio, TA. y Glasser, DA. (eds.): Exploring Brain Functions: Models in Neuroscience, Wiley. Nueva York; 233-248.

Damasio, AR. (1989): Timelocked multiregional retroactivation: A systems level proposal for the neural substrates of recall and recognition. Cognition; 33: 25-62.

Damasio, AR. y Damasio, H. (1994): Cortical systems for retrieval of concrete knowledge: The convergence zone framework. En: Koch, C. (ed.): Large-Scale Neuronal Theories of the Brain, MIT Press. Cambridge, MA.

Damasio, H.; Eislenger, P.; Damasio, A.R.; Rizzo, M.; Huang, H.K., y Demeter, S. (1983): Quantitative Computed Tomographic analysis in the Diagnosis of Dementia. *Archives of Neurology*; 40: 715-719.

Damasio, AR. (1989). The brain binds entities and events by multiregional activation from convergence zones. *Neural Computation*; 123-132.

Damasio, AR. (1996): El error de Descartes. La emoción, la razón y el cerebro humano. Ed. Grijalbo Mondadori. Barcelona.

Daniel, GD. (2000): "Antipsychotic treatment of psychosis and agitation in the elderly". *J. Clin. Psychiatry*; 61(suppl. 14): 49-52.

Danner, DD.; Snowdon, DA.y Friesen, WV. (2001): Positive emotions in early life and longevity: findings from the nun study. *The Journal of Personality and Social Psychology*.

Data on File (1997): Etiquetado provisional. Abril. NDA 20-823. Novartis Pharmaceuticals Corporation.

Data on File (1997): Integrated clinical and statistical study report. ENA B303-E-00. 28 February. Novartis Pharmaceuticals Corporation.

Data on file (1997): Integrated Summary of Effectiveness. 15th April. Novartis Pharmaceuticals Corporation.

Data on File (1997): Integrated summary of safety. Novartis Pharmaceuticals Corporation.

Data on File (1998): Resumen de las características del producto. Enero. Novartis Pharmaceuticals Corporation.

Data on File. Eisai América Inc. Teaneck, NJ.

Davis, KL.; Thal, LJ.; Gamzu, ER.; Davis, CS.; Woolson, RF.; Gracon, SI.; Drachman, DA. y Schneider, LS. (1992): A double-blind, placebo-controlled

multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease. *N Engl J Med*; 327: 1253-1259.

Davis, RN.; Massman, PJ. y Doody, RS. (2001): Cognitive Intervention in Alzheimer Disease: A Randomized Placebo-Controlled Study. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*; January-March; 15(1): 1-9.

Dawson, DV.; Welsh-Bohmer, KA., y Siegler, IC. (2000): Premorbid personality predicts level of rated personality change in patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*; 14: 11-19.

De la Torre, J. (2000): Preface. *Neurobiology of Aging*; 21: III-IV.

De la Torre, J. y Hachinski, V. (1997): Cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*; 826.

De León, MJ.; George, AE.; Stylopoulos, LA.; Smith, G. y Miller, DC. (1989): Early marker for Alzheimer's disease: the atrophic hippocampus. *Lancet*; II: 672-673.

De León, MJ.; Golomb, J.; Convit, A.; de Santi, S.; McRae, TD. y George, AE: (1993): Measurement of medial temporal lobe atrophy in diagnosis of Alzheimer's disease. *Lancet*; 341: 125-126.

Del Ser, T. (1989): Tratamientos conductuales en la enfermedad de Alzheimer. En: Acarin Tusell N. Alom J. (eds.): *Marcadores biológicos y perspectivas terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer*. Barcelona: MRC S.A.; 130-131.

Del Ser, T.; Hachinski, V.; Merskey, H., y Muñoz, DG. (1999): An autopsy-verified study of the effect of education on degenerative dementia. *Brain*; 122: 2309-2319.

Delanty, N. y Dichter, MA. (2000): Antioxidant therapy in neurologic disease. *Arch. Neurol.*; 57: 1265-1270.

Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. *Lancet*; 340: 1179-1183.

Deutsch, JA. (1971): The cholinergic synapse and the site of memory. *Science*; 173: 788-794.

Devanand, DP.; Miller, L.; Richards, M., y cols. (1992): The Columbia University scale for psychopathology in Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.*; 49: 371-376.

Dewji, NN., y Singer, S.J. (1996): Genetic clues of Alzheimer's disease. *Science*; 271: 159-160.

Dewji, NN.; Do, C., y Bayney, NT. (1995): Transcriptional activation of Alzheimer's beta-amyloid precursor protein gene by stress. *Mol. Brain Res.*; 33: 245-253.

Dibner, AS. (1980): Isolation in the aged: Individual dynamics, community and family involvement. *Journal of Geriatric Psychiatry*; 13: 3-4.

Dierks, T.; Jelic, V.; Julin, P.; Maurer, K.; Wahlund, LO.; Almkvist, O.; Strik, WK. y Winblad, B. (1997): EEG-microstates in mild memory impairment and Alzheimer's disease: possible association with disturbed information processing. *J Neural Transm*, 104 (4-5): 483-495.

Different letters (2001): Incidence of dementia and Alzheimer disease in Nigeria and the United States. *JAMA*; 285: 2448-2449.

Drachman, DA. y cols. (1991): Making sure it's really Alzheimer's. *Patient. Care*; November. 15: 13-43.

Dresse, A.; Marechal, D.; Scuvee-Moreau, J., y Seutin, V. (1994): Towards a pharmacological approach of Alzheimer's disease based on the molecular biology of the amyloid precursor protein (APP). *Life Sci.*; 55: 2179-2187.

Drummond, L. (1978): A practical guide to reality orientation: a treatment approach for confusion and disorientation. *The gerontologist*; Jun., 18: 568-573.

Duara, R.; Grady, C.; Haxby, J.; Sundaram, M.; Cutler, NR.; Heston, L. y cols. (1986): Positron emission tomography in Alzheimer's disease. *Neurology*; 36: 879-887.

Duncan, M.W.; Marini, A.M.; Watters, R.; Kopin, I.J., y Markey, S.P. (1992): Zinc, a neurotoxin to cultured neurons, contaminates cycad flour prepared by traditional guamanian methods. *J. Neurosci.*; 12: 1523-1537.

Durante Molina, P. y Polonio López, B. (1996): Centro de Día psicogeriátrico: abordajes no farmacológicos. Intervención desde la terapia ocupacional. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*; Enero, 31: 51-61.

Durante Molina, R. y Altimir Losada, S. (1998): Demencia senil. En: Durante Molina, P. y Pedro Tarrés, P. *Terapia ocupacional en geriatría: principios y práctica*. Barcelona: Masson; 117-132.

Earnest, M.P.; Heaton, R.K.; Wilkinson, W.E., y Manke, W.F. (1979): Cortical atrophy, ventricula enlargement and intellectual impairment in the aged. *Neurology*; 29: 1138-1143.

Eastwood, R., y Reisberg, B. (1996): Mood and behaviour. En: Gauthier S. (ed.): *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. Londres: Martin Dunitz; 175-189.

Eimer, M. (1989): "Management of the behavioral symptoms associated with dementia". *Prim. Care*; 16: 431-450.

Elias, PK.; Elias, MF.; d'Agostino, RB.; Silbershatz, H.y Wolf, PA. (1999): Alcohol consumption and cognitive performance in the Framingham Heart Study. *American J. Epidemiol.*; 150: 580-589.

Erkinjuntti, T.; Lee, DH.; Gao, F.; Steenhuis, R.; Eliasziw, M.; Merskey, H. y cols. (1993): Temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.*; 50: 305-310.

Esler, WP., y Wolfe, MS. (2001): Review. A portrait of Alzheimer secretases-new features and familiar faces. *Science*; 293: 1449-1454.

Eslinger, P.J., y Benton, A.L. (1983): Visuo-perceptual performance in aging and dementia: clinical and theoretical implications. *Journal of Clinical Neuropsychology*; 5: 213-230.

Espert, R., y Navarro, J.F. (1996): Demencias degenerativas: Enfermedad de Alzheimer. En: G. Buela y V. Caballo (dirs.). *Manual de Psicopatología y Trastornos Psiquiátricos*. Madrid: Siglo XXI; 777-828.

Espert, R.; Bertolin, J.M.; Navarro, J.F., y González, A. (1995a): Demencias: situación actual y perspectivas futuras. (I) Diagnóstico diferencial, epidemiología y factores de riesgo. *Revista de Neurología*; 23: 70-76.

Espert, R.; Bertolin, J.M.; Navarro, J.F., y González, A. (1995b): Demencias: situación actual y perspectivas futuras. (II) Marcadores biológicos. *Revista de Neurología*; 23: 77-85.

Espert, R.; Bertolin, J.M.; Navarro, J.F., y González, A. (1995c): Demencias: situación actual y perspectivas futuras. (III) Aspectos neuropsicológicos, terapéuticos, psicosociales y asistenciales. *Revista de Neurología*; 23: 86-95.

Esquirol, JED. (1984): Divers articles sur l'aliénation mentale extraits du *Dictionnaire des sciences médicales*. Paris: Panchoucke Ed. 1ª ed.; vol. 7: 11.

Evans, D.; Ganguli, M.; Harris, C., y Larson, EB. (1999): Women and Alzheimer. *Alzheimer Disease and Related Disorders*; 13: 187-189.

Evans, M.; Ellis, A.; Watson, D. y Chowdhury, T. (2000): Sustained cognitive improvement following treatment of Alzheimer's disease with donepezil. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*; junio, 15(1): 50-53.

Evans, DA.; Funkenstein, HH.; Albert, MS., y cols. (1989): Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. Higher than previously reported. *J. Am. Med. Assoc.*; 262: 2551-2556.

Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (2001): Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA*; 285: 2486-2497.

Expósito, I.; Mora, F.; Zisapel, N. y Oaknin, S. (1995): The modulatory effect of melatonin on the dopamine-glutamic acid interaction in the anterior hypothalamus during aging. *Neuro. Report*; 6: 2399-2403.

Farinal, E.; Fioravanti, R.; Chiavari, L.; Imbornone, E.; Alberoni, M.; Pomati, S.; Pinardi, G.; Pignatti, R. y Mariani, C. (2002): Comparing two programs of cognitive training in Alzheimer's disease: a pilot study. *Acta Neurol Scand*, May., 105: 365-371.

Farlow, M.; Gracon, SI.; Hershey, LA.; Lewis, KW.; Sadowsky, CH. y Dolan-Ureno, J. (1992): A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease. *JAMA*; 268: 2523-2529.

Farrer, LA.; Cupples, LA.; Haines, JL.; Hyman, B.; Kukull, WA.; Mayeux, R. y cols. (1997): Effects of age, sex, and ethnicity on the association between Apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. *JAMA*; 278: 1349-1356.

Farrer, LA: (2001): Intercontinental epidemiology of Alzheimer disease. A global approach to bad gene hunting. *JAMA*; 285: 796-798.

Feeney, DM. (1997): in *Brain Plasticity Advances in Neurology*. Freund, HS.; Sabel, BA. y Witte, OW. (eds.). Lippincott-Raven, Philadelphia. Vol. 73; 383-394.

Fernández Carmona, S. y Fernández Carmona JM. (2002): Programa estructurado de musicoterapia y rehabilitación en pacientes de Alzheimer. 18th International Conference of Alzheimer's Disease International. Barcelona; Octubre. 91.

Fernández-Miranda, C.; de la Calle, M.; Bris, JM.; Muelas, M.; Gómez, P. y Díaz-Rubio, P. (2001): Influencia de la menopausia en la concentración plasmática de homocisteína. *Med. Clín. Barcelona*; 116: 206-208.

Fernández de Villalta, JM.; Gaitán Pacheco, R.; García-Camino, M.y Gil González, S. (2000): Soluciones informáticas para las personas mayores y con discapacidad. Guía de productos y servicios y aplicaciones de telefónica. Fundación Telefónica. Madrid.

Fernández-Ballesteros, R. y cols. (1990): Evaluación e intervención psicológica en la vejez. Madrid: Martínez Roca.

Fernández-Ballesteros, R.; Izal, M.; Montorio, I. y cols. (1992): Evaluación e intervención en el funcionamiento cognitivo: la memoria. En: Fernández-Ballesteros, R.; Izal, M.; Montorio, I.; González, JL.; Díaz, P. Evaluación e intervención psicológica en la vejez. Barcelona: Martínez Roca; 75-109.

Fernández-Ballesteros, R.; Izal, M.; Montorio, I.; González, JL.y Díaz, P: (1992): Funcionamiento intelectual. En: Fernández-Ballesteros, R.; Izal, M.; Montorio, I.; González, JL. y Díaz, P.(eds.): Evaluación e intervención psicológica en la vejez. Barcelona: Martínez Roca; 30-74.

Fernández, A.; Maestú, F.; Amo, C.; Gil, P.; Fehr, T.; Wienbruch, C.; Rockstroh, B.; Elbert, T. y Ortiz, T. (2002): Focal temporo-parietal slow activity in Alzheimer's disease revealed by magnetoencephalography. *Biol. Psychiatr.* (in press).

Ferris, SH.; Steinberg, G.; Shulman, E.; Kahn, R. y Reisberg, B. (1987): Institutionalization of Alzheimer's disease patients: reducing precipitating factors through family counseling. *Home Health Care Serv Q*; Spring., 8(1): 23-51.

Fillit, HM.; Gutterman, EM. y Brooks, RL. (2000): Impact of Donepezil on caregiving burden for patients with Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*; Mar., 12: 389-401.

Foldi, NS.; Lobosco, JJ. y Schaefer, LA. (2002): The effect of attentional dysfunction in Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Semin Speech Lang*; May., 23(2): 139-150.

Folsom, JC. (1967): Intensive hospital therapy of geriatric patients. *Current Psychiatric Therapies*; 7: 209-215.

Folsom, JC. (1968): Reality orientation for the elderly patient. *J. Geriatric Psychiatry*; 1: 291-307.

Folstein, M.F.; Folstein, S.E., y McHugh, P.R. (1975): Mini-mental state: a practical method for grading the mental state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*; 12: 189-198.

Forette, F.; Seux, M.L. y Staedden, J.A. (1998): Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*; 352: 1347-1351.

Fox, N.C.; Crum, W.R.; Scahill, R.I.; Stevens, J.M.; Janssen, J.C. y Rossor, M.N. (2001): Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. *Lancet*; 358: 201-205.

Fox, N.C.; Warrington, E.K.; Freeborough, P.A.; Hartikainen, P.; Kennedy, A.M.; Stevens, J.M. y cols. (1996): Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. A longitudinal MRI study. *Brain*; 119: 2001-2007.

Fox, N.C.; Warrington, E.K.; Seiffer, A.L. y cols. (1998): Presymptomatic cognitive deficits in individuals at risk of familial Alzheimer's disease. A longitudinal prospective study. *Brain*; 121: 1631-1639.

Frackowiak, R.S.; Pozzilli, C.; Legg, N.J.; du Boulay, G.H.; Marshall, J.; Lenzi, G.L. y cols. (1981): Regional cerebral oxygen supply and utilization in dementia. A clinical and physiological study with oxygen-15 and positron tomography. *Brain*; 104: 753-778.

Franco, M.A. y Orihuela, T. (1998): Programa AIRE. Sistema Multimedia de Evaluación y Entrenamiento Cerebral. Valladolid. Ed: Intrás.

Franco, M.A. y cols. (2001): Estudio clínico abierto de personas con enfermedad de Alzheimer. Memoria presentada al IMSERSO.

Franssen, E.H.; Souren, L.E.; Torossian, C.L. y Reisberg, B. (1997): Utility of developmental reflexes in the differential diagnosis and prognosis of incontinence in Alzheimer's disease. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol. Jam*; 10 (1): 22-28.

Fratiglioni, L.; Grut, M.; Forsell, Y., y cols. (1991) : Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in an elderly urban population : relationship with age, sex and education. *Neurology*; 41: 1886-1892.

Fratiglioni, L.; Wang, HX.; Ericson, K.; Maytan, M., y Winblad, B. (2000): Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet*; 355: 1315-1319.

Frederiks, J.A.M. (1985): The neurology of aging and dementia. En: J.A.M. Frederiks (ed.). *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier Science Publishers, B.V.; vol. 2: 199-219.

Freud, S. (1946): *El ego y los mecanismos de defensa*. New Cork: Internacional Universities Press.

Frewer, W.K. (1980): The management of urgency and frequency of micturition. *British Journal of Urology*; 52: 367-369.

Frolich, L., y Riederer, P. (1995): Free radical mechanisms in dementia of Alzheimer type and the potencial for antioxidative treatment. *Arzneimittelforschung*; 45: 443-446.

Fukuyama, H. y col. (1994): Altered cerebral energy metabolism in Alzheimer's disease: a PET study. *Journal of Nuclear Medicine*; 35: 1-6.

Fundación "la Caixa". (1997): "Alzheimer, un reto para la sociedad". Videoconferencia. Barcelona.

Fundación Intrás (1999): Curso de Rehabilitación neuropsicológica del deterioro cognitivo. Aplicación de nuevas tecnologías (Programa Grador). En: *Presupuestos teóricos de la rehabilitación neuropsicológica*. Valladolid.

Franssem, EH.; Souren, LE.; Torossian, CL. y Reisberg, B. (1997): Utility of developmental reflexes in the differential diagnosis and prognosis of incontinence in Alzheimer's disease. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol*; Jan., 10: 22-28.

Gajdusek, D.C. (1987): A new recognized mechanism of pathogenesis in Alzheimer's disease, Amyotrophic lateral sclerosis and other degenerative neurological diseases: the beta-fibrillosis of brain. En: R.J. Jarihawara y S.L. Schowoebi (eds.). *Nutrition, Health and peace*. Palo Alto (California): Linus Pauling Institute; 21-55.

Gajdusek, D.C. (1994): Spontaneous generation of infectious nucleating amyloids in the transmissible and nontransmissible cerebral amyloidoses. *Mol. Neurobiol.*; 8: 1-13.

Galanis, DJ.; Joseph, C.; Masaki, KH. y Petrovich, H. (2000): A longitudinal study of drinking and cognitive performance in elderly Japanese American men: The Honolulu-Asia Aging Study. *Am. J. Public. Health*; 90: 1254-1259.

Galasko, D.; Chang, L.; Motter, R. y cols. (1998): High cerebrospinal fluid tau and low amyloid (beta) 42 levels in the clinical diagnosis of Alzheimer disease and relation to apolipoprotein E genotype. *Arch. Neurol.*; 55: 937-945.

Galasko, D.; Clark, C.; Chang, L. y cols. (1997): Assessment of CSF levels of tau protein in mildly demented patients with Alzheimer's disease. *Neurology*; 48: 632-635.

Galton, C.J.; Patterson, K.; Xuereb, JH., y cols. (2000): Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*; 123: 484-498.

Gandy, S.; Almeida, OP. y Fonte, J. (2001): Chemical andropause and amyloid-beta peptide. *JAMA*; 295: 2195-2196.

Ganguli, M.; Dodge, HH.; Chen, P.; Belle, S., y DeKosky, ST. (2000): Ten year incidence of dementia in a rural elderly US community populations. The MOVIES Project. *Neurology*; 54: 1109-1116.

García Alberca, JM. (2002): Prevalencia de los trastornos neuropsiquiátricos en la enfermedad de Alzheimer. 18 th Internacional Conference of Alzheimer's Disease Internacional. Barcelona.; Octubre. 62.

Gates, GA.; Cobb, J.L.; Linn, RT.; Rees, T.; Wolf, PA. y Dagostino, RB. (1996): Central auditory dysfunction, cognitive dysfunction, and dementia in older people. Arch Otolaryngol Head Neck Su; Febr., 122: 161-167.

Geerlings, M.; Schmand, B.; Braam, AW., y cols. (2000): Depressive symptoms and risk of Alzheimer's disease in more highly educated older people. J. Am. Geriatr. Soc.; 48: 1092-1097.

Geiger, GO. y Johnson, LA. (1974): Positive education for elderly persons, correct eating through reinforcement. The Gerontologist; 14: 488-491.

Geldmacher, D., y Whitehouse,PJ. (1997): Differential diagnosis of Alzheimer's disease. Neurology; 48 (suppl. 6): S2-S9.

Gems, D. (2001): Ageing. Yeast longevity gene goes public. Nature; 410: 154-155.

Gerber, GJ.; Pince, PN.; Snider, HG.; Atchinson, K.; Dubois, L. y Kilbour, JA. (1991): Group activity and cognitive iprovement among patients with Alzheimer's disease. Hosp. Community Psychiatry; 42: 843-845.

Geschwind, N. (1985): Mechanism of change after brain after brain lesions. En: Nottebohm ed. Hope for a new neurology. Ann Acad. New York; 457: 1-11.

Geula, C. y Mesulam, MM.(1994): Cholinergic systems and related neuropathological predilection patters in Alzheimer disease. En: Alzheimer Disease. Bick, KL.; Katzman, R.y Terry, RD. (eds.) Raven Press Ltd. New York; 263-291.

Giaquinto, M.y Fiori, M. (1992): THINKABLE, a computerized cognitive remediation. En Acta Neurológica. New Series; 14 (4/5/6).

Gibson, F. (1994): *Reminiscence and recall: a guide to good practice*. Age Concert England. London.

Glassman, L. (1991): Music therapy and bibliotherapy in the rehabilitation of traumatic brain injury: A case study. *Arts in Psychotherapy*; 18, 2: 149-156.

Glicksohn, J. y Cohen, Y. (2000): Can music alleviate cognitive dysfunction in schizophrenia?. *Psychopathology*; 33, 1: 43-47.

Goedert, M.; Spillantini, M.G., y Crowther, R.A. (1991): Tau proteins and neurofibrillary degeneration. *Brain Pathol.*; 1: 279-286.

Goldestein, J.L. y Brown, M.S. (2001): The cholesterol quarter. *Science*; 292: 1310-1312.

Goldstein, G.; Turner, S.M.; Holzman, A.; Kanagy, M.; Elmore, S. y Barry, K. (1982): An evaluation of reality orientation therapy. *Journal of Behavioral Assessment*; 4: 165-178.

Goldstein, L.B. (1999): Pharmacological approach to functional reorganization: the role of norepinephrine. *Rev. Neurol. Paris*; 155: 731-736.

Golomb, B.A. (2001): Statins and dementia. *Arch. Neurol*; 58: 1169-1170.

Gómez-Isla, T.; West, H.L.; Rebeck, G.W.; Harr, S.D.; Growdon, J.H.; Locascio, J.J. y cols. (1996): Clinical and pathological correlates of apolipoprotein E e4 in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*; 39: 62-70.

González, M.T.; Arango, C. y Lyketsos, G. (1999): "Tratamiento de la agitación en pacientes con demencia". *Med. Clín. Barcelona*; 113: 592-597.

Gordon, N. (1995): Apoptosis (programmed cell death) and other reasons for elimination of neurons and axons. *Brain Dev.*; 17: 73-77.

Gorman, D.G.; Read, S.R. y Cummings, J.L. (1993): Cholinergic therapy of behavioural disturbances in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*; 6: 229-234.

Gotz, J.; Probst, A.; Spillantini, M.G.; Schafer, T.; Jakes, R.; Burki, K., y Goedert, M. (1995): Somatodendritic localization and hyperphosphorylation of tau protein in transgenic mice expressing the longest human brain tau isoform. *EMBO J.*; 14: 1304-1313.

Gotz, M.E.; Kunig, G.; Riederer, P., y Youdim, M.B. (1994): Oxidative stress: free radical production in neural degeneration. *Pharmacol. Ther.*; 63: 37-122.

Green, RC.; Goldstein, FC.; Auchus, AP.; Presley, R.; Clark, WS.; Tuyl Lvan.; Green, J.; Hersch, SM. y Karp, HR. (1992): Treatment trial of oxiracetam in Alzheimer's disease. *Arch. Neurol*; 49: 1135-1136.

Greenamyre, JT., y Young, AB. (1989): Excitatory aminoacids and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*; 10: 593-602.

Greene, JG. (1984): The evaluation of reality orientation. In: Hanley, I. And Hodge, J. (eds.); *Psychological Approaches to the Care of the Elderly*. Croom Helm. London; 192-212.

Greene; JG.; Timbury, GC.; Smith, R. y Gardiner, M. (1983): Reality orientation with elderly patients in the community: an empirical evaluation. *Age and Ageing*; 12: 38-43.

Greenfield, J.G. (1958). "General pathology of nerve cell and neuroglia. En: J.G. Greenfield, W. Blackwood, A. Meyer, W.H. McMenemey y R.M. Norman (eds.). *Neuropathology*. Londres: Ed. Arnold, Ltd., 1-66.

Grobe-Einsler, R. y Traber, J. (1992): Clinical results with nimodipine in Alzheimer disease. *Clin. Neuropharmacol.*; 15 suppl. 1. Pt A: 416A-417.

Growdon, JH.; Corkin, S.; Huff, FJ. y Rosen, TJ. (1986): Piracetam combined with lecithin in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*; julio-agosto, 7(4): 269-276.

Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología (1999): Guías en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones para el estudio de los pacientes con demencia. Ed. Masson.

Guzman, E. (1993): Rehabilitación de funciones mentales superiores: contribuciones de la neuropsicología. Arch. Neurobiol.; 2: 89-99.

Gwyther, LP. (1998): Social issues of the Alzheimer's patient and family. A. J. Med.; Apr., 104(4A): 17S-21S, 39S-42S.

Habib, M.; Joannette, Y. y Puel, M. (1991): Démences et syndromes dementiels. Approche neuropsychologique. Paris: Masson.

Hachinski, V. y Muñoz, DG. (1997) : Cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease : cause, effect or epiphenomenon ?. Annual New York Academy Science ; 826 : 1-6.

Hachinski, V.C.; Potter, P., y Merskey, H. (1987): Leuko-araiosis. Archives of Neurology; 44: 21-23.

Hadsell, N. (1974): A sociological theory and approach to music therapy with adult psychiatric patients. Journal of Music Therapy; 11, 3: 113-124.

Halberstam, J.L.; Zaretsky, H.H.; Brucker, B.S. y Guttman, A. (1971): Avoidance conditioning of motor responses in elderly brain-damaged patients. Arch. Phys. Med. Rehabil. 52; 318-328.

Hall, KS.; Gao, S.; Unverzagt, FW., y Hendrie, HC. (2000): Low education and childhood rural residence. Risk for Alzheimer's disease in African Americans. Neurology; 54: 95-99.

Hankey, GJ. y Eikelboom, JW. (1999): Homocysteine and vascular disease. Lancet; 345: 407-413.

Hanley, IG. (1981): The use of signposts and active training to modify ward disorientation in elderly patients. Journal of Behaviour Therapy and Experimental Psychiatry; 12: 241-247.

Hanley, IG: (1986): Reality orientation in the care of the elderly person with dementia – three case studies. In: Hanley, I. and Gilhooly, M. (eds.); Psychological Therapies for the Elderly. London: Croom Helm.

Harrell, LE.; Marson, D.; Chatterjee, A., y cols. (2000): The severe mini-mental state: a new neuropsychological instrument for the bedside assessment of severely impaired Alzheimer's disease patients. *Alzheimer Dis. Assoc. Dissord*; 14: 168-175.

Harris, CS.e Ivori, P. (1976): An outcome evaluation of reality orientation therapy with geriatric patients in a state mental spital. *The gerontologist*; Jun., 16: 496-503.

Hart, J. y Fleming, R. (1985): An experimental evaluation of a modified reality orientation therapy. *Clinical Gerontologist*; 3: 35-44.

Haxby, JV.; Grady, CL.; Duara, R.; Schlageter, N.; Berg, G.y Rapoport, SI. (1986): Neocortical metabolic abnormalities precede nonmemory cognitive defects in early Alzheimer's-type dementia. *Arch. Neurol.*; 43: 882-885.

Hayward, P.A.; Bell, J.E., y Ironside, J.W. (1994): Prion protein immunocytochemistry: reliable protocols for the investigation of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*; 20: 375-383.

Hebert, LR.; Scherr, PA.; Beckett, LA., y cols. (1995): Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. *J. Am. Med. Assoc.*; 273: 1354-1359.

Hefti, F.; Lapchak, P.A., y Denton, T.L. (1992): Growth factors and neutrophic factors in neurodegenerative disease. En: Z.K. Khachaturian y J.P. Blass (eds.). *Alzheimer's disease. New treatment strategies*. Nueva York: Marcel Dekker; 87-101.

Heindel, WC.; Salmon, DP.; Shults, CW. y cols. (1989): Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: a comparison of Alzheimer's,

Huntington's and Parkinson's disease patients. *Journal of Neuroscience*; 9: 582-587.

Heiss, W.D., y Podreka, I. (1993): Role of PET and SPECT in the assessment of ischemic cerebrovascular disease. *Cerebrovascular Brain Metabol. Rev.*; 5: 235-263.

Heiss, WD.; Kessler, J.; Mielke, R.; Szelies, B. y Herholz, K. (1994): Long-Term Effects of Phosphatidylserine, Pyritinol, and Cognitive Training in Alzheimer's Disease. *Dementia*; 5: 88-98.

Helmer, C.; Damon, D.; Letenneur, L.; Fabrigoule, C.; Barberger-Gateau, P.; Lafont, S., y cols. (1999) : Marital status and risk of Alzheimer's disease. A French population-based cohort study. *Neurology*; 53: 1953-1958.

Henderson, VW.; Paganini-Hill, A.; Emanuel, CK.; Dunn, ME. y Buckwalter, J. (1994): Estrogen replacement therapy in older women. *Arch. Neurol.*; 51: 896-900.

Hendrie, HC.; Ogunniyi, A.; Hall, KS.; Baiyewu, FW.; Gureje, O., y cols. (2001): Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities, Yoruba residing in Ibadan, Nigeria and African American residing in Indianapolis, Indiana. *JAMA*; 285: 739-747.

Hesse, S. y col. (1995): Treadmill training with partial body weight support compared with physiotherapy in nonambulatory hemiparetic patients. *Stroke*; 26: 976-981.

Hogstel, MO. (1979): Use of reality orientation with ageing confused patients. *Nursing Research*; 28: 161-165.

Holden, UP.; y Sinebruchow, A. (1978): Reality orientation therapy: a study investigating the value of this therapy in the rehabilitation of elderly people. *Age and Ageing*; 7: 83-90.

Holden, UP. y Woods, RT. (1995): Positive approaches to dementia care 3rd de Churchill Livingstone. Edimburg.

Holden, UP.y Woods, RT. (1992): Reallity orientation. Psychological approach to the confused elderly. Edimburg: Churchill Livingstone.

Holden, UP. y Woods, RT. (1982): Reality Orientation: Pschychological Approaches to the Confused Elderly. The Comparative effectiveness of three versions of classroom reality orientation. Age and Ageing; 10: 33-35.

Hope, T.; Keene, J.; Fairburn CG., y cols. (1999): Natural histoy of behavioural changes and psychiatric symptoms in Alzheimer's disease. A longitudinal study. Br.J. Psychiatry; 174: 39-44.

Howieson, DB.; Dame, A.; Camicioli, R. y cols. (1997): Cognitive markers preceding Alzheimer's dementia in the healthy oldest old. J. Am. Geriatr. Soc.; 45: 584-589.

<http://www.gerianet.org/>

<http://www.insm.es/cursos/cursond/index.html>.

<http://www.intras.es/observatorio/>

<http://www.intras.es/telegradior.html>

<http://www.schuhfried.co.at/e/rehacom/>

Huff, F.J. (1990): Language in normal aging and related neurological diseases. En: Boller y Grafman (eds.). Handbook of Neuropsychology. Amsterdam: Elsevier; 4: 251-265.

Humphrey, N. (1992): A History of the Mind. Simon & Schuster. Nueva York.

Hussian, RA. (1981): Geriatric psychology: a behavioural perspective. Van Nostrand Reinhold. New York.

Hussian, RA. y Davies, RL. (1985): Responsive care: Behavioural interventions with elderly persons. Research Press. Champaign, IL.

Ibanez, V.; Pietrini, P.; Alexander, GE.; Furey, ML.; Teichberg, D.; Rajapakse, JC. y cols. (1998): Regional glucose metabolic abnormalities are not the result of atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology*; 50: 1585-1593.

Imran, MB.; Kawashima, R.; Awata, S.; Sato, K.; Kinomura, S.; Ono, S. y cols. (1999): Tc-99m-HMPAO SPECT in the evaluation of Alzheimer's disease: correlation between neuropsychiatric evaluation and CBF images. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*; 66: 228-232.

Incalzi, R.A.; Capparella, O.; Gemma, A.; Marra, C., y Carbonin, P.U. (1995): Effects of aging and of Alzheimer's disease on verbal memory. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*; 17: 580-589.

Ince, L.P. (1969): Escape and avoidance conditioning of response in the plegic arm of stroke patients: a preliminary study. *Psychon. Sc.* 16; 49-50.

Inkster, W. (1977): Personal management: instructor's manual. New York Infirmari center for independent living. New York.

Israel, L. (1985): Memory and mental stimulation: assessment in clinical trials. En: Brainerd, CJ. y Reyna, VF. *Developmental Psychology*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers.

Ito, T. y Yamadera, H. (2002): The efficacy of donepezil in Alzheimer's disease. *J Nippon Med Sch. August.* 69(4): 379-382.

Jack, CR.; Petersen, RC.; O'Brien, PC. y Tangalos, EG. (1992): MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*; 42: 183-188.

Jack, CR.; Petersen, RC.; Xu, YC.; O'Brien, PC.; Smith, GE.; Ivnik, RJ. y cols. (1999): Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*; 52: 1397-1403.

Jackson, M. (1884): Evolution and dissolution of the nervous system (the Croonian Lectures). *Br. Med. J.*; 591-754.

Jaffe, A.B.; Toran-Allerand, C.D.; Greengard, P., y Gandy, S.E. (1994): Estrogen regulates metabolism of Alzheimer amyloid beta precursor protein. *J. Biol. Chem.*; 269: 13065-13068.

Jagust, W.J., y col. (1993): Cortical topography of temporal lobe hypometabolism in early Alzheimer's disease. *Brain Research*; 629: 189-198.

Jagust, W.J.; Reed, B.R.; Seab, J.P., y Budinger, T.F. (1990): Alzheimer's disease. Age at onset and single-photon emission computed tomographic patterns of regional cerebral blood flow. *Archives of Neurology*; 47: 628-663.

Jefferies, W.A.; Food, M.R.; Gabathuler, R.; Rothenberger, S.; Yamada, T.; Yasuhara, O. y McGeer, P.L. (1996): Reactive microglia specifically associated with amyloid plaques in Alzheimer's disease brain tissue express melanotransferrin. *Brain Res.*; Jan., 712: 122-126.

Jeffrey, M.; Goodbrand, I.A., y Goodsir, C.M. (1995): Pathology of the transmissible spongiform encephalopathies with special emphasis on ultrastructure. *Micron.*; 26: 277-298.

Jenkins, R.; Fox, N.C.; Rossor, A.M.; Harvey, R.J., y Rossor, M.N. (2000): Intracranial volume and Alzheimer disease. Evidence against the cerebral reserve hypothesis. *Arch. Neurol.*; 57: 220-224.

Jick, H.; Zornberg, G.L.; Jick, S.S.; Seshadri, S. y Drachman, D.D. (2000): Statins and the risk of dementia. *Lancet*; 356: 1627-1631.

Jobst, K.A., y col. (1994): Rapidly progressing atrophy of medial temporal lobe in Alzheimer disease. *Lancet*; 343: 829-830.

Jobst, K.A.; Smith, A.D.; Barker, C.S.; Wearr, A.; King, E.M.; Smith, P. y cols. (1992): Association of atrophy of the medial temporal lobe with reduced blood flow in the posterior parietotemporal cortex in patients with a clinical and

pathological diagnosis of Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*; 55: 190-194.

Johnson, JK.; Head, E.; Kim, R., y cols. (1999): Clinical and pathological evidence of a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*; 56: 1233-1239.

Johnson, KA.; Jones, K.; Holman, BL.; Becker, JA.; Spiers, PA.; Satlin, A. y cols. (1998). Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology*; 50: 1563-1571.

Johnson, CM.; McLaren, SM. y McPherson, F. (1981): The comparative effectiveness of three versions of classroom reality orientation. *Age and Ageing*; 10: 33-35.

Jones, RW. (2001): Inflammation and Alzheimer's disease. *Lancet*; 358: 436-437, 455 y 461.

Jones, DG. y Smith, BJ. (1980): The hippocampus and its response to differential environments. *Prog Neurobiol*; 15: 19-69.

Jones, RW.; Passmore, P.; Wetterberg, P.; Soinenen, H.; Bullock, R.; Murthy, A.; Zhang, R. y Bahra, R. (2002): Primer estudio de comparación directa sobre la tolerabilidad y la eficacia de donepezilo y galantamina en la enfermedad de Alzheimer. Poster presentado en el 7º Simposio Internacional Ginebra/Springfield, Abril sobre Avances en la Terapia del Alzheimer.

Jorm, A. (2000): Risk factors for Alzheimer's disease. En: O'Brien J, Ames D, Burns A (eds.): *Dementia*, 2ª ed. Londres: Arnold; 383-390.

Junqué, C. (1994): Envejecimiento, demencias y otros procesos degenerativos. En: C. Junqué y J. Barroso. *Neuropsicología*. Madrid: Síntesis; 401-452.

Junqué, C. y Barroso, J. (1994): *Neuropsicología*. Madrid. Síntesis.

Junqué, C., y Jódar, M. (1990): Velocidad de procesamiento cognitivo en el envejecimiento. *Anales de Psicología*; 6: 199-207.

Junqué, C., y Jurado, M.A. (1994): *Envejecimiento y Demencias*. Barcelona: Martínez Roca.

Kaas, J.H.; Merzenich, M.M. y Killackey, H.P. (1983): The organization of somatosensory cortex following peripheral nerve damage in adult and developing mammals. *Annu. Rev. Neurosci.* 6; 325-356.

Karlsson, I.; Brane, G.; Melin, E.; Nyth, Al. y Rybo, E. (1988): Effects of environmental stimulation on biochemical and psychological variables in dementia. *Acta Psychiatr. Scand*; 77: 207-213.

Katz, IR: (1998): Diagnosis and treatment of depression in patients with Alzheimer's disease and other dementias. *J. Clin. Psychiatry*; 59 (suppl. 9): 38-44.

Katzman, R. (1986): "Medical progress – Alzheimer's disease". *N. Engl. J. Med.*; 314(15): 964-937.

Katzman, R. (1993): Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*; 43: 13-20.

Kaufman, D. (1998): Tratamiento de los síntomas no cognoscitivos en la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Neurol.*; 27 (supl. 1): S48-S50.

Kaufman, DI.; Catt, K.; Pollock, BG.; López, OL. y DeKosky, ST. (1998): Donepezil in Alzheimer's disease relative cognitive and neuropsychiatric responses and their relationship to caregiver distress. *Neurology*; 50(suppl. 4): A89.

Kaufman, DI.; Cummings, JL.; Christine, D.; Bray, T.; Castellon, S.; Masterman, D. y cols. (1998): Assessing the impact of neuropsychiatric disturbances in Alzheimer's disease: the neuropsychiatric inventory caregiver distress scale. *J. Am. Geriatr. Soc.*; 46: 210-215.

Kaufman, DI.; Cummings, JL. y Christine, D. (1996): Effect of tacrine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease: an open-label study. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol*; 9: 1-6.

Kawamura, J., y col. (1993): Leuko-araiosis and cerebral perfusion in normal aging. *Experimental Aging Research*; 19: 225-240.

Kawas, C.; Resnick, S.; Morrison, A.; Brookmeyer, R.; Corrada, M.; Zonderman, A. y cols. (1997): A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology*; 6: 1517-1521.

Kay, DWK. (1986): The genetics of Alzheimer's disease. *British Medical Bulletin*. Vol. 42: 19-23.

Kempermann, G.; Gast, D. y Gage, FH. (2002): Neuroplasticity in Old Age: Sustained Fivefold Induction of Hippocampal Neurogenesis by Long-term Environmental Enrichment. *Ann Neurol*. August. 52(2): 135-143.

Kennard, ML.; Feldman, H.; Yamada, T. y Jefferies, WA. (1996): Serum levels of the iron binding protein p97 are elevated in Alzheimer's disease. *Nat. Med.*; Nov., 2: 1230-1235.

Kertesz, A., y Mohs, R. (1996): Cognition. En: Gauthier S. (ed.): *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. Londres: Martin Dunitz; 155-174.

Kesslak, JP.; Nalcioglu, O. y Cotman, CW. (1991): Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology*; 41: 51-54.

Kesslak, JP.; Nackoul, K. y Sandman, CA. (1997): Memory training for individuals with Alzheimer's disease improves name recall. *Behav Neurol*; 10: 137-142.

Killiany, RJ.; Gómez-Isla, T.; Moss, M.; Kikinis, R.; Sandor, T.; Jolesz, F. y cols. (2000): Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*; 47: 430-439.

Kilpatrick, C.; Burns, R., y Blumbergs, PC. (1983): Identical twins with Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. Vol. 46: 421-425.

Kim, DK.; Seo, MY.; Lim, SW.; Kim, S.; Kim, JW.; Carroll, BJ.; Kwon, DY.; Know, T.y Kang, SS. (2001): Serum melanotransferrin, p97 as a biochemical marker of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*; Jan., 25: 84-90.

Kimble, GA. (1961): Hilgard and Marquis's conditioning and learning. New York: Appleton-Centuri-Crofts.

Kitwood, T. (1993): Person and process in dementia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*; 8: 541-545.

Kivipelto, M.; Helkala, EL.; Hänninen, T.; Laasko, MP.; Hallikainen, M.; Alhainen, K. y cols. (2001): Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment. A population-based study. *Neurology*; 56: 1683-1689.

Kivipelto, M.; Helkala, EL.; Laasko, MP.; Hanninen, T.; Hallikainen, M.; Alhainen, K.; Soininen, H.; Tuomilehto, J.y Nissinen, A. (2001): Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *British Medical Journal*; 322(7300): 1447-1451.

Knapp, MJ. y cols. (1994): A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *JAMA*; 271(13): 985-991.

Knill, C. (1983): Body awareness, communication and development: a programme employing music with the profoundly handicapped. *International Journal of Rehabilitation Research*; 6, 4: 489-492.

Knopman, D.; Schneider, L.; Davis, K. y cols. (1996): Long-term tacrine (Cognex) treatment: effects on nursing home placement and mortality. *Neurology*; 47: 166-177.

Knopman, DS. y Nissen, MJ. (1987): Implicit learning in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology*; 37: 784-788.

Kolasinski, G. (1995): Simulators sickness in virtual environments. Tech. Report 1027. Orlando: United States Army. Research Institute for the behavioral and Social Sciencies.

Kopp, B. y col., (1999): Plasticity in the motor system related to therapy-induced improvement of movement after stroke. *Neuroreport* 10; 807-810.

Koss, E.; Friedland, RP.; Ober, BA.y Jagust, WJ. (1985): Differences in lateral hemispheric asymmetries of glucose utilization between early-and late-onset Alzheimer-type dementia. *Ann. J. Psychiatry*; 142: 638-640.

Kozak, J.; Hancock, P.; Arthur, E. y Chrysler, S. (1993): Transfer of training from virtual reality. *Rev. Ergonomics*; July, 36: 777-784.

Kung, MP. y cols. (2001): Probes for amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*; 22: 335.

Kwar, B.; Mulhaupt, F.; Myit, S.y Macht, F. (2000): Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nature Medicine*; 6: 1399-1402.

Lapp, D. (1987): *Don't forget*. New York: McGraw-Hill.

Larner, A.J. (1995): The cortical neuritic dystrophy of Alzheimer's disease: nature, significance, and possible pathogenesis. *Dementia*; 6: 218-224.

Lauder, J.M. (1993): Neurotransmitters as growth regulatory signals: role of receptors and second messengers. *Trends Neurosci.*; 16: 233-239.

Lauer, MS. y Fontanarosa, PB. (2001): Updated Guidelines for cholesterol management. *JAMA*; 285: 2508-2509.

Launer, L., y Hofman, A. (2000): Frequency and impact of neurologic diseases in the elderly of Europe. *Neurology*; 54 (suppl. 5): S1-S40.

Launer, LJ. (1992): Overview of incidence studies of dementia conducted in Europe. *Neuroepidemiology*; 11: (suppl. 1): 2-13.

Launer, L.J.; Andersen, K.; Dewey, M.E.; Letenneur, L.; Ott, A.; Amaducci, L.A.; Brayne, C.; Copeland, J.R.M.; Dartigues, J.F.; Kragh-Sorensen, P.; Lobo, A.; Martínez-Lage, J.M.; Stijnen, T. y Hofman, A. (1999): the EURODEM Incidente Research Group and Work Groups: Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology*; 52:78-84.

Launer, L.J.; Fratiglioni, L.; Anderson, K.; Breteler, M.M.B.; Copeland, R.J.M.; Dartigues, J.F., y cols. (1999): Regional differences in the incidence of dementia: EURODEM collaborative analysis. En: Iqbal K, Swaab DF, Winblad B, Wisniewski HM (eds.): *Alzheimer's disease and related disorders. Etiology, pathogenesis and therapeutics*. Chichester: John Wiley; 353-355.

Laurin, D., Verreault, R.; Lindsay, J. y cols. (2001): Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol*; 58: 498-504.

Lawlor, B.A.; Ryan, T.M.; Schmeidler, J., y cols. (1994): Clinical symptoms associated with age at onset in Alzheimer's disease. *Am J. Psychiatry*; 151: 1646-1649.

Lawton, M.P. y Brody, E.M. (1969): Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, autumn, 9(3): 179-186.

Lee, C.K.; Weindruch, R. y Prolla, T.A. (2000): Gene expression profile of the ageing brain in mice. *Nature Genetic*; Mar., 25: 294-297.

Lehtovirta, M.; Soininen, H.; Laasko, M.P.; Partanen, K.; Helisalmi, S.; Mannermaa, A. y cols. (1996): SPECT and MRI analysis in Alzheimer's disease: relation to apolipoprotein E epsilon 4 allele. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*; 60: 644-649.

Lesser, G.; Kandiah, K.; Linbow, L.S.; Likourezos, A.; Breuner, B.; Marin, D. y cols. (2001): Elevated serum total and LDL cholesterol in very old patients with Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*; 12: 138-145.

Leturia Arrazola, FJ. y Yanguas Lezaun, JJ. (2001): Intervenciones psicosociales y comportamentales con personas mayores en recursos sociosanitarios. *Matia Fundazioa*; 5-31.

Letteneur, L.; Launer, LJ.; Andersen, K.; Dewey, ME.; Ott, A.; Copeland, JRM., y cols. (2000): Education and the risk for Alzheimer's disease: sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. *Am. J. Epidemiol.*; 151: 1064-1071.

Levy, CC. (1986): Cognitive treatment. En: Davis, LJ. y Kirkland, M. (eds.) *The roale of occupational therapy with the elderly*. *Am. Occup. Ther.*; 284-324.

Liberski, P.P. (1994): Transmissible cerebral amyloidoses as a model for Alzheimer's disease. An ultrastructural peerspective. *Mol. Neurobiol.*; 8: 67-77.

Liepert, J. y col. (1998): Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in chronic stroke patientes. *Neurosci. Lett.* 250; 5-8.

Liepert, J.; Bauder, H.; Miltner, W.H.R.; Taub, E. y Weiller, C. (2000): Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke* 31; 1210-1216.

Lin, F.H.; Lin, R.; Wisniewski, H.M.; Hwang, Y.W.; Gundke-Iqbal, I.; Healy-Lovie, G., y cols. (1992): Detection of point mutations in codon 331 of mitochondrial NADH deshidrogenase subunit 2 in Alzheimer's brains. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*; 182: 238-246.

Lindsay, R.M. (1994): Neurotrophic growth factors and neurodegenerative diseases: therapeutic potencial of the neurotophins and ciliary neurotrophic factor. *Neurobiol. Aging*; 15: 149-251.

Lindsay, W. (1980): The training and generalization of conversation behaviours in psychiatric in-patients: A controlled study employing multiple measures across settings. *British Journal of Social and Clinical Psychology*; 19: 85-98.

Lindsley, OR. (1964): Geriatric behaviour prosthetics. En: Kastembaum, R. (ed.): *New Troughthts on old age*. New York: Springer; 41-60.

Linn, RT.; Wolf, PA.; Bachman, DL. y cols. (1995): The "preclinical phase" of probable Alzheimer's disease. A 13 year prospective study of the Framingham cohort. *Arch. Neurol.*; 52: 485-490.

Lippa, CF.; Swearer, JM.; Kane, KJ.; Nochlin, D.; Bird, TD.; Ghetti, B. y cols. (2000): Familial Alzheimer's disease: site of mutation influences clinical phenotype. *Ann. Neurol.*; 48: 376-379.

Lishman, WA. (1994): The history of research into dementia and its relationship to current concepts. En: FA. Huppert, C. Brayne, DW. O'Connor (eds.). *Dementia and normal aging*. Cambridge University Press.

Liu, CN. y Chambers, WW. (1958): Intraspinial sprouting of dorsal roots axons. *Arch. Neurol. Psychiat.*; 79: 46-71.

Liu, HC.; Lin, KN.; Teng, EIL., y cols. (1995): Prevalence and subtypes of dementia in Taiwan: a community survey of 5297 individuals. *J. Am. Geriatr. Soc.*; 43: 144-149.

Lleó, A.; Scheuner, D.; Eckman, C.; Jensen, M. y cols. (1996): Secreted amyloid (beta)-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nat. Med.*; 2: 864-870.

Lobo, A.; Sanz, P.; Día, JL., y cols. (1990): The epidemiology of dementia in Zaragoza, Spain. In Stefamins CH., Soldators CR., Rabavilas AD. (eds.) *Psychiatry: a world perspective*. Proceedings of the VIII World Congress of Psychiatry, Athens, Oct. 13-19. Amsterdam: Elsevier; 133-197.

Lobo, A.; Saz, P.; Marcos, G.; Día, JL. y de la Cámara C. (1995): The prevalence of dementia and depression in the elderly community in a southern European population. *Arch Gen Psychiatry*; 52: 497-506.

López, O. (1998): Las bases fisiopatológicas de los síntomas no cognoscitivos de la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Neurol.*; 7 (supl. 1): S44-S48.

López-Lozano, JJ. (1989): Plasticidad neuronal. Diversos enfoques del término plasticidad nerviosa. *Rev. Esp. Geriatr. y Gerontol.*; 24 (supl. 1): 9-15.

López-Pousa, S.; Llinás Reglá, J.; Vilalta Franch, J., y Lozano Fernández de Pinedo, R. (1995): The prevalence of dementia in Girona. *Neurología*; 10: 189-193.

López-Pousa, S.; Vilalta, J., y Llinás Reglá, J. (1995): Epidemiología de las demencias en España. *Rev. de Gerontología. Monográfico*; 21-33.

Lovestone, S. y Anderton, B. (1992): Cytoskeletal abnormalities in Alzheimer's disease. *Curr. Opin. Neurol. Neurosurg*; Dec., 5(6): 883-888.

Lucia, CM. (1987): Toward developing a model of music therapy intervention in the rehabilitation of head trauma patients. *Music Therapy Perspectives*; 4: 34-39.

Lynch, G.; McGaugh, J.L. y Weinberger, N.M. (1984): *Neurobiology of Learning and Memory*. Nueva York: The Guilford Press.

Maddox, GI (1963): Activity and morale: A longitudinal study of selected elderly subjects. *Social Forces*; 42: 195-204.

Maddox, GL. (1968): Persistence of life style among the elderly: A longitudinal study of patterns of social activity in relation to life satisfaction. En: Neugarten BL, (ed). *Middle age and aging: A reader in social psychology*. Chicago: University of Chicago Press.

Maddox, GL. (1970): Themes and issues in sociological theories of human aging. *Human Development*; 13: 17-27.

Maestú, F.; Fernández, A.; Simos, PG.; Gil, P.; Amo, A.; Rodríguez, R.; Arrazola, J. y Ortiz, T. (2001): Spatio-temporal patterns of brain magnetic activity during a memory task in Alzheimer's disease. *Neuroreport* (in press).

Mahieux, F. y Gély-Nargeot, MC. (1997): Classification des troubles congitifs liés à l'âge. En: Michel, B.; Déruesné; Gély-Nargeot, MC (eds.): *De la plainte mnésique aux stades précoces de l'Alzheimer*. Solal; 85-98.

Mahowald, M.; Woods, SR. y Schenck, CH. (1998): Sleeping dreams, waking hallucinations, and the central nervous system. *Dreaming*; 8, 2: 89-102.

Maki, PM. (1995): Is implicit memory preserved in Alzheimer's disease?. Implications for theories of implicit memory. *Aging Cogn*; 2: 192-205.

Malouf, A.T. (1992): Effect of beta amyloid peptides on neurons in hippocampal slice cultures. *Neurobiol. Aging*; 13: 543-551.

Mandel, RJ. y Thal, LJ. (1988): Physostigmine improves water maze performance following nucleus basalis magnocellularis lesions in rats. *Psychopharmacology*; 96: 421-425.

Manubens, JM.; Martínez-Lage, JM.; Lacruz, F.; Muruzabal, J.; Larrumbe, R.; Guarch, C., y cols. (1995): Prevalence of Alzheimer's disease and other dementing disorders in Pamplona, Spain. *Neuroepidemiology*; 14: 155-164.

Marsden, C.D. (1985): Assesment of Dementia. The neurology of aging and dementia. En: J.A.M. Frederiks (ed.). *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier Science Publishers, B.V.; vol. 2: 221-213.

Martin, A.; Brouwers, P.; Lalandre, F. y cols. (1986): Towards a behavioral typology. En: *Alzheimer's disease. Journal of Clinical and experimental neuropsychology*; 8: 594-610.

Martínez Canovas, J. (2002): Estructura y creación a través de la música. 18th International Conference of Alzheimer's Disease International. Barcelona. Octubre 90.

Martínez Lage, J.y Martínez-Lage Alvarez, P. (1996): Concepto, criterios diagnósticos y visión general de las demencias. En: S. López-Pousa (ed.). *Manual de Demencias*. Barcelona: Prous Science.

Martínez Lage, JM. (1999): Significado de la variación genética apolipoproteína E en la enfermedad de Alzheimer. *Med. Clín. (Barc)*; 113: 449-451.

Martínez Lage, JM., y Martínez Lage, P. (2001): Educación, reserva cerebral y factores de riesgo de demencia y enfermedad de Alzheimer. *Med. Clín. (Barc.)*; 116: 418-421.

Martínez Lage, JM.; Oliveros-Cid, A., y Martínez Lage, P. (2000): Estrógenos y enfermedad de Alzheimer: bases, promesas y realidades. *Med. Clín. (Barc.)*; 114: 747-755.

Martínez Lage, P.; Hachinski, V., y Martínez Lage, JM. (2001): Senilidad cerebral evitable: la importancia de eludir las enfermedades cerebrovasculares demenciantes. En: Martínez Lage JM, Hachinski V (eds.): *Envejecimiento cerebral y enfermedad*. Madrid: Triacastela; 351-373.

Martínez Lage, JM. y Robles Bayón, A. (2001): *Alzheimer 2001: teoría y práctica*. Aula Médica (eds.) Madrid.

Maruyama, H.; Toji, H.; Harrington, CR.; Sasaki, K.; Izumi, Y.; Ohuma, T. y cols. (2000): Lack of association of estrogen receptor α gene polymorphism and transcriptional activity with Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*; 57: 236-240.

Marx, MH. (1963): *Theories in contemporary psychology*. New York: MacMillan.

Masoulié, J. y Bon, S. (1982): The molecular forms of cholinesterase and acetylcholinesterase in vertebrates. *Ann. Rev. Neurosci.*; 5: 7-106.

Masters, CL.; Harris, A.; Gajdusek, DC. y cols. (1979): Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol*; 5: 177-188.

Masur, DM.; Sliwinski, M.; Lipton, RB. y cols. (1994): Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology*; 44: 1427-1432.

Matteson, MA.; Linton, AD.; Barnes, S.; Cleary, BL. y Lichtenstein, MJ. (1996): The relationship between Piaget and cognitive levels in persons with Alzheimer's disease and related disorders. *Aging Clin. Exp. Res*; 8: 61-69.

Matteson, MA.; Linton, AD.; Cleary, BL.; Barnes, S. y Lichtenstein, MJ. (1997): Management of problematic behavioral symptoms associated with dementia: A cognitive developmental approach. *Aging Clin. Exp. Res*; 9: 342-355.

Mattis, M. (1988): *Dementia rating scale (DRS)*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.

Mattson, M.P. (1992): Calcium as sculptor and destroyer of neural circuitry. *Exp. Gerontol.*; 27: 29-49.

Mattsson, B.; Sorensen, JC.; Zimmer, J. y Johansson, BB. (1997): Neural grafting to experimental neocortical infarcts improves behavioral outcome and reduces thalamic atrophy in rats housed in enriched but not standard environments. *Stroke* 28; 1225-1232.

Max, W. (1996): The cost of Alzheimer's disease –will drug treatment ease the burden?. *Pharmacoeconomics*; Jan., 9: 5-10.

Mayeux, R. (1990): Therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neurology*; 40: 175-180.

Mayeux, R.; Saunders, AM.; Shea, S.; Mirra, S.; Evans, D.; Roses, A. y cols. (1998): Utility of the Apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.*; 338: 506-511.

Mayeux, R.; Tang, MX. y Jacobs, DM. (1999): Plasma amyloid-beta peptide and incipient Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*; 46: 412-416.

McCaddon, A.; Davies, G.; Hudson, P.; Tandy, S. y Cattell, H. (1998): Total serum homocysteine in senile dementia of Alzheimer type. *Int. J. Geriatr. Psychol.*; 13: 235-239.

McCaddon, A.; Hudson, P.; Davies, G.; Hughes, A.; Williams, JHH. y Wilkinson, C. (2001): Homocysteine and cognitive decline in healthy elderly. *Dement. Geriat. Cogn. Disord.*; 12: 309-313.

McDonald, ML. y Butler, AK. (1974): Reversal of helplessness: producing walking behavior in nursing home wheelchair residents using behavior modification procedures. *Journal of Gerontology*; 29: 97-101.

McDonald, RC. (1986): Occupational therapy approaches to treatment of dementia patients. *Phys. and Occup. Ther. Ger.*; 2: 61-72.

McGeogh, J. (1942): *The psychology of human learning*. New York: Longman Green.

McKeith, I.G.; Galasko, D.; Kosaka, K., y cols. (1996): Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*; 47: 1113-1124.

McKeith, IG.; Perry, RH.; Fairbairn, AF.; Jabeen, S. y Perry EK. (1992): Operational criteria for senile dementia of Lewy body type (SDLT). *Psychol Med*; 22: 911-922.

McKhann, G. (2002): New Neurons for Aging Brains. *Ann Neurol*; Febr., 52: 133-134.

McKhann, G.; Drachman, D.; Folstein, M., y cols. (1984): Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*; 34: 939-944.

McKittrick, KA.; Camp, CJ. y Black, FW. (1992): Prospective memory intervention in Alzheimer's disease. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*; 47: P337-343.

Mehta, KM.; Ott, A.; Kalmijn, S.; Slooter, AJC.; van Duijn, CM.; Hofman, A. y cols. (1999): Head trauma and risk of dementia and Alzheimer's disease. The Rotterdam Study. *Neurology*; 53: 1959-1962.

Meiri, H.; Banin, E., y Roll, M. (1991): Aluminum ingestion –is it related to dementia?. *Rev. Environ. Health*; 9: 191-205.

Merchant, M. y Saxby, P. (1981): Reality orientation: A way forward. *Nursing Times*; 77, 33: 1442-1445.

Merzenich, M. y col. (1984): Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J. Comp. Neurol.* 224; 591-605.

Merzenich, M.M. y col. (1996): Temporal processing deficits of language-learning impaired children ameliorated by training. *Science* 271; 77-80.

Metha, P.; Pirttila, T.; Metha, S. y cols. (2000): Plasma and cerebrospinal fluid levels of amyloid beta protein 1-40 and 1-42 in Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.*; 57: 100-105.

Microglia: Special issue. (1993) *Glia*; 7(1): 1-120.

Miller, BL.; Ikonte, C.; Ponton, M. y cols. (1997): A study of the Lund-Manchester research criteria for frontotemporal dementia: clinical and single-photon emission CT correlations. *Neurology*; 48: 937-942.

Minthon, L.; Gustafson, L.; Dalfelt, G.; Hagberg, B.; Nilsson, K.; Risberg, J.; Rosén, I.; Seiving, B. y Wendt, PE: (1993): Oral tetrahydroaminoacridine treatment of Alzheimer's disease evaluated clinically and by regional cerebral blood flow and EEG. *Dementia*; 4: 32-42.

Mintzer, JE.; Lewis, L.; Pennypacker, L.; Simpson, W.; Bachman, D.; Wohlreich, G. y cols. (1993): Behavioral intensive care unit (BICU): a new concept in the management of acute agitated behavior in elderly demented patients. *Gerontologists*; 33: 801-806.

Miquel, J. (1991): An integrated theory of aging as the result of mitochondrial AND mutation on differentiated cells. *Arch. Gerontol. Geriatr.*; 12: 99-117.

Mitchell, SL., y Rockwood, K. (2000): The association between parkinsonism, Alzheimer's disease and mortality: a comprehensive approach. *J. Am. Geriatr. Soc.*; 48: 422-425.

Mitka, M. (2001): New advice for women patients about hormone therapy and the heart. *JAMA*; 286: 907.

Mittleman, MS.; Ferris, SH.; Shulman, E.; Steinberg, G. y Levin B. (1996): A family intervention to delay nursing home placement of patients with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *JAMA*; Dec., 276(21): 1725-1731.

Moceri, VM.; Kukull, WA.; Emanuel, I.; Van Belle, G., y Larson, EB. (2000): Early life risks factors and the development of Alzheimer's disease. *Neurology*; 54: 415-420.

Mohs, RC.; Doody, RS.; Morris, JC.; Ieni, JR.; Rogers, SL.; Perdomo, CA.; y Pratt, RD. (2001): A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezilo in AD patients. *Neurology*, 57: 481-488.

Montejo Carrasco, P.; Montenegro Peña, M.; Reinoso García, A. y cols. (1997): Programa de Memoria. Método UMAM Ayuntamiento de Madrid. Área de Salud y Consumo. Unidad de Memoria.

Montoro, JB. y Salgado, A. (1999): Nutrición y fármacos en los pacientes ancianos. En *Una cocina para el enfermo de Alzheimer*. Barcelona: Glosa, S.L.

Mora, F. (1988): Sistemas neurotransmisores y envejecimiento cerebral. En: *Libro de Conferencias Plenarias. XXIII SECF*; 19-25.

Mora, F. (1992): "Envejecimiento". En: *Fisiología Humana*. Interamericana McGraw Hill; 1191-1197.

Morgan, K.; Lilley, JM.; Arie, T.; Burne, EJ.; Jones, R., y Waite, J. (1993): Incidence of dementia in a representative British sample. *Br. J. Psychiatry*; 163: 467-470.

Morgan, O. y Tilluckdharry, R. (1982): Presentation of singing function in severe aphasia. *West Indian Medical Journal*; 31: 159-161.

Mortel, K. y Mayor, J. (1995): Lack of postmenopausal estrogen therapy and the risk of dementia. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*; 7: 334-337.

Morris, JC.; Cyrus, PA.; Orazem, J.; Mas, J.; Bieber, F.; Ruzicka, BB.; y col. (1998): Metrifonate benefits cognitive, behavioural, and global function in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*; 50: 1222-1230.

Motter, R.; Vigo-Pelfrey, C.; Kholodenko, D. y cols. (1995): Reduction of (beta)-amyloid peptide 42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*; 38: 643-648.

Muldoon, MF. (2001): Report on statins and dementia disputed. *Arch. Neurol.*; 58: 1166-1167.

Mullan, M., y Crawford, F. (1993): Genetic and molecular advances in Alzheimer's disease. *Trends in Neurosciences*. Vol. 16: 398-403.

Muñoz, D. (2001): Neuroinflamación en la enfermedad de Alzheimer. En: Martínez Lage, JM.; Khachaturian, ZS. (eds.): *Alzheimer XXI: ciencia y sociedad*. Barcelona: Masson; 175-186.

Myers, AJ., y Goate, AM. (2001): The genetics of late-onset Alzheimer's disease. *Curr. Opin. Neurol.*; 14: 433-440.

Myhrer, J. (1993): Animal models of Alzheimer's disease: glutamatergic denervation as an alterative approach to cholinergic denervation. *Neurosci. Biobehav. Rev.*; 17: 195-202.

Naeser, M. y Helm-Estabrooks, N. (1985): CT scan lesion localization and response to melodic intonation therapy with nonfluent aphasia cases. *Cortex*; 21, 2: 203-223.

Nakamura, T.; Shoji, M.; Harigaya, Y. y cols. (1994): Amyloid B protein levels in cerebrospinal fluid are elevated in early onset Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*; 36: 903-911.

National Institutes of Health Consensus Development Conference Consensus Statement (1990): Treatment of sleep disorders of older people. Washington National Institutes of Health.

Nedergaard, M. (1994): Directs signalling from astrocytes to neurons in cultures of mammalian brain cells. *Science*; 263: 1768-1771.

Nee, L.E.; Eldridge, R.; Sunderland, T.; Thomas, C.B.; Katz, D.; Thompson, K.E.; Weingartner, H.; Weiss, H.; Julian, C., y Cohen, R. (1987): Dementia of Alzheimer type: Clinical and family study of 22 twin pairs. *Neurology*. Vol. 37: 359-363.

Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MCR CFAS) (2001): Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre community-based population in England and Wales. *Lancet*; 357: 169-175.

Newell, KL.; Silver, MH.; Perls, TT.; Hedley-Whyte, ET. (2001): What centenarians teach us about clinical neuropathology. En: Martínez Lage JM, Hachinski V (eds.): *Envejecimiento cerebral y enfermedad*. Madrid: Triacastela; 32-46.

Newhouse, PA. y cols. (1988): Intravenous nicotine in Alzheimer's disease: a pilot study. *Psychopharmacology*; 95: 171-175.

Nieto-Sampedro, M. (1988): Astrocyte mitogen inhibitor related to epidermal growth factor receptor. *Science*; 240: 1784-1786.

Nieto-Sampedro, M. (1988): Growth factor induction and order of events in CNS repair. En: D.G. Stein y B.A. Sabel (eds.). *Pharmacological approaches to the treatment of brain and spinal cord injury*. Nueva York: Plenum Press; 301-337

Nieto-Sampedro, M. (1988b): Plasticidad Sináptica". *Investigación y Ciencia*; 138: 40-48.

Nobili, F.; Vitali, P.; Canfora, M.; Girtler, N.; De Leo, C.; Mariani, G.; Pupi, A. y Rodríguez, G. (2002): Effects of long-term Donepezil therapy on rCBF of Alzheimer's patients. *Clin Neurophysiol*. August. 113: 1241-1248.

O'Boyle, MW. y Sanford, M. (1988): Hemispheric asymmetry in the matching of melodies to rhythm sequences tapped in the right and left palms. *Cortex*; 24, 2: 211-221.

O'Brien, JT.; Egger, S.; Syed, GM.; Sahakian, BJ.y Levy, R. (1992): A study of regional cerebral blood flow and cognitive performance in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*; 55: 1182-1187.

Ogden, J.A. (1990): Spatial abilities and deficit in aging and age-related disorders. En: F. Boller y J. Grafman (eds.). *Handbook of Neuropsychology*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, B.V.; vol. 4, 265-278.

Oldfield, A. y Adams, M. (1990): The effects of music therapy on a group of profoundly mentally handicapped adults. *Journal of Mental Deficiency Research*; 34, Pt 2: 107-125.

OMS: CIE.10. (1993): *Transtornos mentales y del comportamiento. Criterios diagnósticos de investigación*. Madrid: Meditor.

Onofrj, M.; Thomas, A.; Luciano, AL.; Iacono, D.; Di Rollo, A.; D'Andreamatteo, G.y Di Iorio, A. (2002): Donepezil versus vitamin E in Alzheimer's disease: Part 2: mild versus moderate-severe Alzheimer's disease. *Clin Neuropharmacol*. Jul-Aug. 25(4): 207-215.

Orange, JB.; Van Gennep, KM.; Miller, L.y Johnson, AM. (1998): Resolution of communication breakdown in dementia of the Alzheimer's type: A longitudinal study. *J. Appl Commun Res.*; Jan., 26: 120-138.

Orgogozo, JM.; Dartigues, JF.y Lafonts, S. (1997): Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in Bordeaux area. *Rev. Neurologique*; 153: 185-192.

Orrel, M.y Bebbington, P. (1995): Life events and senile dementia I. Admission, deterioration and social environment change. *Psychol. Med.*; 25: 373-386.

Ostendorf, C.G. y Wolf, S.L. (1981): Effect of forced use of the upper extremity of a hemiplegic patient on changes in function. *Phys. Ther.* 61; 1022-1028.

Ott, A.; Breteler, MMB.; Van Harskamp, F.; Stijnen, T., y Hofman, A. (1998): The incidente and risk of dementia. The Rotterdam Study. *Am. J. Epidemiol.*; Mar., 147: 574-580.

Ouslander, JG.; Hane, TL. y Abrass, IB. (1982): Urinary incontinence in elderly nursing home patients. *Journal of the American Medical Association*; 248: 1194-1198.

Packer, L.y Colman, C. (1999): *The antioxidant miracle*. Nueva York: John Wiley.

Paganini-Hill, A. y Henderson, VW. (1996): Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer's disease. *Arch. Intern. Med.*; 19: 2213-2217.

Paganini-Hill, A.y Henderson VW: (1994): Estrogen deficiency and risk of Alzheimer disease in women. *Am. J. Epidemiol*; 3: 256-261.

Parpura, V.; Basarsky, T.A.; Liu, F.; Jefinija, K.; Jefinija, S. y Haydon, P.G. (1994): Glutamate-mediated astrocyte-neuron signalling. *Nature*; 369: 744-747.

Pate, RR.; Pratt, M.; Blair, SN. y cols. (1995): Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*; 273: 402-407.

Patterson, RK. y Jackson, GM. (1984): Behavior modification with the elderly. En: Hersen, M.; Eisler, RM.; Miller, PM. (eds.). *Progress in behavior modification* 9. New York: Academic Press.; 159-163.

Patterson, RL. y Eberly, DA. (1982): The modular approach to behavior modification with the elderly. En: Patterson, RL. y cols. (eds.) *Overcoming deficits of aging: behavioral approach*. Plenum Press. Nueva York.

Patterson, RL. y Jackson, GM. (1980): Behavior modification with the elderly. En: Hersen, M.; Eisler, RM.; Miller, P. (eds.) *Progress in behavior modification*. Academic Press. New York; vol. 19.

Patterson, RL. y Moon, JR. (1985): Aging. En: Hersen, M.; Bellack, AS. (eds.): *Handbook of clinical behavior therapy with adults*. New York: Plenum Press; 582-599.

Pekkonen, E.; Huotilainen, M.; Virtanen, J.; Sinkonen, J.; Rinne, T.; Naatanen, R. y Ilmoniemi, RJ. (1995): Aged-related functional differences between auditory cortices: a whole-head magnetic study. *Neuroreport*. 6, 1803-1806.

Pekkonen, E.; Huotilainen, M.; Virtanen, J.; Naatanen, R.; Ilmoniemi, RJ. y Erkinjuntti, T. (1996): Alzheimer's disease affects parallel processing between the auditory cortices. *Neuroreport*. May. 7(8): 1365-1368.

Pekkonen, E.; Jaaskelainen, IP.; Hiatanen, M.; Huotilainen, M.; Naatanen, R.; Ilmoniemi, RJ. y Erkinjuntti, T. (1999): Impaired preconscious auditory processing and cognitive functions in Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*; 110: 1942-1947.

Peña-Casanova, J. (1999): Tratamiento no farmacológico (cognitivo). En: Peña-Casanova, J. *Enfermedad de Alzheimer. Del diagnóstico a la terapia: Conceptos y hechos*. Barcelona: Fundació la Caixa; 94-98.

Pepeu, G., y Pepeu, I.M. (1994): Dysfunction of the brain cholinergic system during aging and alter lesions of the nucleus basalis of Meynert. *J. Neural. Transm. (suppl.)* 44: 189-194.

Pérez-Tur, J. (2000): La genética y la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Neurol.*; 30: 161-169.

Pericak-Vance, MA., y Haines, J.L. (1995): Genetics susceptibility to Alzheimer disease. *Trends Genet.*; 11: 504-508.

Perlis, ML.; Smith, MT.; Orff, HJ.; Andrews, PJ.; Gillin, JC. y Giles, DE. (2002): The effects of an orally administered cholinergic agonist on REM sleep in major depression. *Biol Psychiatry*. Mar. 51(6): 457-462.

Perry, E.K.; Johnson, M.; Kerwin, J.M.; Piggott, M.A.; Court, J.A.; Shaw, P.J., y cols. (1992): Convergent cholinergic activities in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*; 13: 393-400.

Perry, E.K.; Tomlison, B.E., y Blessed, G. (1978): Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaque and mental test scores in senile dementia. *Brit. Med. J.*; 2: 1457-1459.

Perry, RH.; Irving, D.; Blessed, G.; Fairbairn, A. y Perry EK. (1990): Senile dementia of Lewy body type. A clinically and neuropathologically distinct form of Lewy body dementia in the elderly. *J Neurol Sci*; 95: 119-139.

Petersen, RC. (2001): Marcadores neuropsicológicos del deterioro cognitivo ligero en la fase inicial de enfermedad de Alzheimer. En: Martínez Lage, JM., Khachaturian, ZS. (eds.): *Alzheimer XXI: ciencia y sociedad*. Barcelona: Masson; 219-228.

Petersen, RC.; Smith, GE.; Waring, SC., y cols. (1999): Mild cognitive impairment. Clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol.*; 56: 303-308.

Pi, J.; Olivé, JM.; Roca, J., y Masana, L. (1996): Prevalence of dementia in a semi-rural population of Catalunya, Spain. *Neuroepidemiology*; 15: 33-41.

Piaget, J. (1967): *Seis estudios de psicología*. Barcelona. Seix Barral.

Piaget, J. e Inhelder, B. (1975): *Psicología del niño*. Madrid: Morata.

Poirier, J.; Davignon, J.; Bouthillier, D.; Kogan, S.; Bertrand, P. y Gauthier, S. (1993): Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet*; 342: 697-699.

Pope, A. (1978): Neuroglia: Quantitative aspects. En: E. Schoffeniels y F.G. Tower (eds.). *Dynamic properties of glial cells*. Nueva York: Pergamon Press; 13-20.

Porrás, A. y Mora, F. (1995): Dopamine-Glutamate-GABA interactions and aging: studies in striatum of the conscious rat. *European Journal of Neuroscience*; 7: 2183-2188.

Powell, AL.; Mezrich, R.S., y Coyne, A.C. (1993): Convex third ventricle: a possible sign for dementia using MRI. *Journal Geriatr. Psychiatry Neurol.*; 6: 217-221.

Powell-Proctor, L. y Miller, E. (1982): Reality orientation: a critical appraisal. *Br. J. Clin. Psychol.*; 26: 83-91

Practice parameter (2001): Diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*; 56: 1143-1153.

Prasad, KW.; Cole, WC.; Hovland, AR.; Prasad, KC.; Nahremi, P.; Kumar, B.; y cols. (1999): Multiple antioxidants in the prevention and treatment of neurodegenerative disease analysis of biologic rationale. *Curr. Op. Neurol*; 12: 761-770.

Press, GA.; Amaral, DG. y Squire, LR. (1989): Hippocampal abnormalities in amnesic patients revealed by high-resolution magnetic resonance imaging. *Nature*; 341: 54-57.

Price, BH.; Gurvit, H.; Weintraub, S., y cols. (1993): Neuropsychological patterns and language deficits in 20 consecutive cases of autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.*; 50: 931-937.

Price, DL. (1986): New perspectives on Alzheimer's disease. *Ann. Rev. Neurosci.*; 9: 489-512.

Prinsley, D. (1986): Music therapy in geriatric care. *Australian Nurses Journal*; Sep., 15: 48-49.

Probst, A.; Langui, D., y Ulrich, J. (1991): Alzheimer's disease: a description of the structural lesions. *Brain Pathol.*; 1: 229-239.

Pulvermüller, F. y col. (2001): Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke* 32; 1621-1626.

Purdie, H. y Baldwin, S. (1995): Models of music therapy intervention in stroke rehabilitation. *Int. J. Rehabil. Res.*; 18, 4: 341-350.

Quayhagen, MP. y Quayhagen, M. (1989): Differential effects of family-based strategies on Alzheimer's disease. *Gerontologist*; 29: 150-155.

Quayhagen, MP.; Quayhagen, M.; Corbeil, R. y col. (1995): A dyadic remediation program for care recipients with dementia. *Nurs res*; 44: 153-159.

Rabins, P. y Pearlson, GI. (2000): Depresión-induced cognitive impairment. En: O'Brien, J.; Ames, D.; Burns, A. (eds): *Dementia*, 2ª ed. Londres: Arnold; 789-798.

Radebaugh, TS.; Buckholtz, N. y Khachaturian, Z. (1996): Behavioral approaches to the treatment of Alzheimer's disease research strategies. *Int. Psychogeriatr.*; 8(suppl. 1): 7-12.

Raff, M.C.; Barres, B.A.; Buine, J.F.; Coles, H.S.; Ishizaki, Y., y Jacobson, M.D. (1993): Programmed cell death and the control of cell survival: lessons from the nervous system. *Science*; 262: 695-700.

Rai, GS.; McConnell, JR.; Waldman, A.; Grant, D. y Chaudry, M. (1999): Brain proton spectroscopy in dementia: an aid to clinical diagnosis. *Lancet*; 353: 1063-1064.

Ramón y Cajal, S. (1952): *Histologie du Systeme Nerveux de l'Homme at des Vertébrés*. Madrid: Editado por el CSIC, Instituto Ramón y Cajal; vol. II, cap. 36: 863-890.

Ramón y Cajal, S. (1906): Notas preventivas sobre la degeneración y regeneración de las vías nerviosas centrales. *Trab. Lab. Invest. Biol.*; 4: 295-301.

Randolph, CH.; Tierney, M.C., y Chase, T.N. (1995): Implicit memory in Alzheimer disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*; 17: 343-351.

Rapoport, SI. (1988): Brain evolution and Alzheimer disease. *Rev. Neurol*; 144: 79-90.

Raskind, MA. (1999): Evaluation and management of aggressive behavior in the elderly demented patients. *J. Clin. Psychiatry*; 60 (suppl. 15): 45-49.

Raskind, MA.; Sadowsky, CH.; Sigmund, WR.; Beitler, PJ. y Auster, SB. (1997): Effect of tacrine on language, praxis, and noncognitive behavioural problems in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*; 54: 836-840.

Reisberg, B. (1986): Dementia: A systematic approach to identifying reversible causes. *Geriatrics*; 41: 30-46.

Reisberg, B.; Ferris, SH.; Anand, R.; De León, MJ.; Schneck, MK.; Buttinger, C. y Borenstein, J. (1982): Functional staging of dementia of the Alzheimer's type. *Ann NY Acad. Sci.*; 435: 481-483.

Reisberg, B.; Ferris, SH.; De León, MJ. y Crook, T. (1982): The Global Deterioration Rating Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am. J. Psychiatry*; Sep., 139: 1136-1139.

Reisberg, B.; Ferris, SH.; Kluger, A. y cols. (1989): Symptomatic Changes in CNS Aging and Dementia of the Alzheimer Type: Cross-sectional, Temporal, and Remediable Concomitants. En: Bergener, M.; Reisberg, B. (eds.): *Diagnosis and Treatment of Senile Dementia*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 193-223.

Reisberg, B.; Ferris, SH. y De León, MJ. (1985): Senile Dementia of the Alzheimer type: Diagnosis and differential. Diagnostic features with special reference to functional assessment staging. En: Traber, J.; Gispen, WH. (eds.): Senile Dementia of the Alzheimer Type. Berlin: Springer-Verlag; 18-37.

Reisberg, B.; Franssen, EH.; Souren, LE.; Auer, SR.; Akram, I. y Kenowsky, S. (2002): Evidence and mechanisms of retrogenesis in Alzheimer's and other dementias: management and treatment import. Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.; Jul-Aug., 17(4): 202-212.

Reisberg, B.; Kenowsky, S; Franssen, EH; Auer, SR.y Souren, LEM. (1999): Towards a Science of Alzheimer's Disease Management: A Model Based Upan Current Knowledge of Retrogenesis. Int. Psychogeriatrics; Jan., 11: 7-23.

Reite, M.; Teale, P.; Sheeder, J.; Rojas, D. y Simon, J. (1996): Neuropsychiatric applications of MEG. Visualization of information processing in the human brain. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology; 47: 363-379.

Renshaw, J.; Scurfield, P.; Cloke, L. y Orrel, M. (2001): General Practitioners' view on the early diagnosis of dementia. Br. J. Sen. Pract.; 51: 37-38.

Ribary, U.; Llinas, R.y Kluger, A. (1989): Neuropathological dynamic of magnetic, auditory, steady state responses in Alzheimer's disease. En Williamson, SJ.; Hoke, M.; Stoink, G. (Eds). Advances in Biomagnetism. New York, Plenum.

Richards, M.; Folstein, M.; Albert, M. y cols. (1993): Multicenter study of predictors of disease course in Alzheimer disease (the "Predictors Study"). II Neurological, psychiatric, and demographic influences on baseline measures of disease severity. Alzheimer Dis Assoc Disord; 7: 22-32.

Riddihough, G., y Penisi, E. (2001): The evolution of epigenetics. Science; 293:1063.

Rider, MS. (1985a): The effects of music imagery and relaxation on adrenal corticosteroids and the re-entrainment of circadian rhythms. Journal of Music Therapy; 22, 1: 46-56.

Rinke, CL. y col. (1978): The effects of prompting and reinforcement on self-bathing by elderly residents of nursing homes. *Behavior therapy*; 9: 873-881.

Risley, TR y Edwards, KA. (1978): Behavioral technology for nursing home care: toward a system of nursing home organization and management. Paper presented at the Nova Behavioral Conference on aging, Port St Lucie, Fl.

Rizzo, A. y Galen Buckwalter, JJ. (1998): Virtual Reality and Cognitive Assessment and Rehabilitation: The State of the art. En: Riva, G. *Virtual Reality in Neuro-psycho-physiology*. Amsterdam: IOS press.

Robert, PH.; Migneco, O., y Darcourt, J. (1994): Single Photon Emission Computed Tomography during cognitive stimulation: potential interest in the diagnosis of Alzheimer's disease. En: G. Racagni, N. Brunello, S.Z. Langer (eds.). *Recent advances in the treatment of neurodegenerative disorders and cognitive dysfunction*. París: International Academy for Biomedical and Drug Research; 7: 17-23.

Robert, ND.; Massman, PJ. y Rachelle, SD. (2001): Cognitive Intervention in Alzheimer Disease: A Randomized Placebo-Controlled Study. *Alzheimer disease and associated disorders*; January-March, 15(1): 1-9.

Rocca, WA.; Hofman, A.; Brayne, C. y cols. (1991): Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. *Ann Neurol*; 30: 381-390.

Rocca, WA: (2000): Dementia, Parkinson's disease and stroke in Europe: a commentary. *Neurology*; 54 (suppl. 5): 538-540.

Rockwood, K.; Graham, JE. y Fay, S. (2002): Goal setting and attainment in Alzheimer's disease patients treated with donepezil. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Nov. 73 (5): 500-507.

Rodríguez Cabedo, N. (2002): Creatividad como medio de comunicación. 18 th International Conference of Alzheimer's Disease International. Barcelona; Octubre, 93.

Rodriguez, G.; Vitali, P.; De Leo, C.; De Carli, F.; Girtler, N. y Nobili, F. (2002): Quantitative EEG changes in Alzheimer patients during long-term donepezil therapy. *Neuropsychobiology*; Jan., 46: 49-56.

Rogers, SL. y cols. (1996): The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dementia*; 7: 293-303.

Rogers, SL.; Doody, RS.; Mohs Rc y col. (1996): Donepezil HCl (E2020) improves cognitive and global function in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease: results of a 15 week Phase III study. Presented at the 35th Annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, 9-13 Dec. Puerto Rico. USA.

Rogers, SL.; Farlow, MR.; Mohs, RC. y col. (1998): A 24 week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*; 50: 136-145.

Roman, GC.; Tatemichi, TK.; Erkinjuntti, T. y cols. (1993): Vascular dementia: diagnostic criteria for resarch studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*; 43: 250-260.

Rosen, WG.; Mohs, RC.y Davis, KL. (1984): A new rating scale form Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry*; 141: 1356-1364.

Rosenberg, RN. (2000): The molecular and genetic basis of AD: the end of the beginning. The 2000 Wartenberg lecture. *Neurology*; 54: 2045-2054.

Rosenberg, GS. y Davis, KL. (1982): The use of cholinergic precursors in neuropsychiatric diseases. *Am. J. Clin. Nutr.*; octubre, 36(4): 709-720.

Rosenzweig, MR. y Bennett, EL. (1996): Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behaviour. *Behav Brain Res*; 78: 57-65.

Roses, A. (1999): Sense and susceptibility. *Odyssey*; 5: 35-39.

Roses, AD.; Suanders, AM.; Corder, EH.; Pericack-Vance, MA.; Han, SH.; Einstein, G.; Hulette, C.; Schemchel, DE.; Holsti, M.; Huang, G. y col. (1995): Influence of the susceptibility genes apolipoprotein E-epsilon 4 and apolipoprotein E-epsilon 2 on the rate of disease expressivity of late-onset Alzheimer's disease. *Azneimittelforschung*; 45: 413-417.

Rosler, M. (2002): The efficacy of cholinesterase inhibitors in treating the behavioural symptoms of dementia. *Int. J. Clin. Pract. Suppl*; Jun, 127: 20-36.

Rossner, S.; Ueberham, U.; Schliebs, R.; Pérez-Polo, JR. y Bigl, V. (1998): The regulation of amyloid precursor protein metabolism by cholinergic mechanisms and neurotrophin receptor signaling. *Prog. Neurobiol.*; diciembre, 56(5): 541-569.

Rossor, M., y Iversen, LL. (1986): Non-cholinergic neurotransmitter abnormalities in Alzheimer's disease. *Brit. Med. Bull.*; 42: 70-74.

Rossor, MN. (2001): Pick's disease: a clinical overview. *Neurology*; 56: (suppl. 4): S3-S5.

Rotrou, J. (1992): La Stimulation Cognitive intérêt et limites. *Gérontologie et Société*; 62: 91-101.

Rovner, BW.; Steel, CD.; Shmuelly, Y. y Folstein, MF. (1996): A randomized trial of dementia care in nursing homes. *J. Am. Geriatr. Soc.*; 44: 7-13.

Rylett, R.J., y Willians, L.R. (1994): Role of neurotrophins in cholinergic neurone function in the adult and aged CNS. *Trends. Neurosci.*; 17: 486-490.

Rusted, JM.; Marsh, R.; Bledski, L. y Sheppard, L. (1997): Alzheimer patients' use of auditory and olfactory cues to aid verbal memory. *Aging Ment Health*; Apr., 1: 364-371.

Sabe, L.; Jason, L.; Juejati, M.; Leiguarda, R., y Starkstein, S.E. (1995): Dissociation between declarative and procedural learning in dementia and depresión. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*; 17: 841-848.

Sachs, D. (1975): Behavioral techniques in a residents in a residential nursing home facility. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*; 6: 123-127.

Sacks, Oliver (1985): *The Man who Mistook his Wife for a Hat*.

Salmon, E.; Sadzot, B.; Maquet, P.; Degueldre, C.; Lemaire, C.; Rigo, P. y cols, (1994): Differential diagnosis of Alzheimer's disease with PET. *J. Nucl. Med.*; 35: 391-398.

Sandman, CA. (1993): Memory rehabilitation in Alzheimer's disease: preliminary findings. *Clin Gerontol*; 13: 19-33.

Sanjuan Arias, J.y Leal Cercos C. (1990): Evolución histórica y confusión sobre el término de demencia. Oviedo: II Reunión Nacional de la Sociedad Española de Gerontopsiquiatría y Psicogeriatría, ELA.

Sano, M.; Bell, K.; Cote, L.; Dooneief, G.; Lawton, A.; Legler, L.; Marder, K.; Naini, A.; Stern, Y. y Mayeux, R. (1992): Double-blind parallel design pilot study of acetyl levocarnitine in patients with Alzheimer's disease. *Arch. Neurol*; 49: 1137-1141.

Sano, M.; Bell, K.; Marder, K.; Stricks, L.; Stern, Y. y Mayeux, R. (1993): Safety and efficacy of oral physostigmine in the treatment of Alzheimer disease. *Clin. Neuropharmacol*; 16: 61-69.

Santanam, N.; Sherm Brewer, R.; McClatchey, R.; Castellano, PZ.; Murphy, AA.; Voelkel, S. y cols. (1998): Estradiol as an antioxidant: incompatible with its physiological concentrations and function. *J. Lipid Res*; 11: 2111-2118.

Scacchi, R.; Bernardini, L.D.; Mantuano, E.; Donini, L.M.; Vilardo, T., y Corbo, R.M. (1995): Apolipoprotein E (APOE) allele frequencies in lateonset sporadic Alzheimer's disease (AD), mixed dementia and vascular dementia: lack of association of e4 allele with AD in Italian octogenarian patients. *Neurosci. Letters*; 201: 231-234.

Schacter, DL.; McAndrews, MP. y Moscovitch, M. (1988): Access to consciousness: dissociations between implicit and explicit knowledge in neuropsychologic syndromes. In: Weiskrantz, L. ed. Thought without language. Oxford: Clarendon Press; 242-278.

Schacter, DL. (1987): Implicit memory: history and current status. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*; 13: 368-379.

Scheff, S.W.; Sparks, D.L., y Price, D.A. (1993): Quantitative assessment of synaptic density in the entorhinal cortex in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*; 34: 356-361.

Scheltens, P.; Leys, D.; Barkhof, F.; Huglo, D.; Weinstein, HC.; Vermersch, P. y cols. (1992): Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnosis value and neuropsychological correlates. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*; 55: 967-972.

Schenk, D.; Barbour, R.; Dunn, W. y cols. (1999): Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*; 400: 173-177.

Schneider, LS. y Olin, JT. (1994) : Overview of clinical trials of hydergine in dementia. *Arch. Neurol.* ; agosto, 51(8) : 787-798.

Schneider, LS. y Tariot, PN. (1994) : Emerging drugs for Alzheimer's disease. Mechanisms of action and prospects for cognitive enhancing medications. *Med. Clin. North Am.* ; julio, 78(4) : 911-934.

Schnelle, JF.; Cruise, PA.; Alessi, CA.; AL-Samarrai, N. y Ouslander, JG. (1998): Individualizing nighttime incontinence care in nursing home residents. *Nurs. Res.*; Jul-Aug., 47(4): 197-204.

Schofield, P.; Mosesson, RE.; Stern, Y., y Mayeux, R. (1995): The age at onset of Alzheimer's disease and an intracranial area measurement. A relationship. *Arch. Neurol.*; 52: 189-195.

Schofield, PW.; Logroscino, G.; Andrew, HF.; Albert, S., y Stern, Y. (1997): An association between head circumference and Alzheimer's disease in a population-based study of aging and dementia. *Neurology*; 49: 30-37.

Selkoe, DJ. (1992): Aging brain, aging mind. *Sci. Am.*; 97-103.

Selkoe, DJ. (2001): Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiological Review*; 81: 741-766.

Shigeta, M.; Nishikawa, Y.; Shimizu, M.; Hyoki, K. y Kawamuro, Y. (1993): Responders and non-responders to bifemelane hydrochloride in Alzheimer-type and multi-infarct dementia. *Int. Clin. Psychopharmacol*; 8: 109-114.

Shoji, M.; Matsubara, E.; Kanai, M. y cols. (1998): Combination assay of CSF Tau, A (beta) 1-40 and A (beta)-42 (43) as a biochemical marker of Alzheimer's disease. *J. Neurol. Sci.*; 158: 134-140.

Shonk, TK.; Moats, RA.; Gifford, P.; Michaelis, T.; Mandigo, JC.; Izumi, J. y cols. (1995): Probable Alzheimer disease: diagnosis with proton MR spectroscopy. *Radiology*; 195: 65-72.

Shumaker, SA.; Rebousin, BA.; Espeland, MA.; Rapp, SR.; McBee, WI ; Dailey, M. y cols. (1998): The Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *Control Clin. Trials*; 6: 640-621.

Siek, GC. y cols. (1990): Molecular forms of acetylcholinesterase in subcortical areas of normal and Alzheimer disease brain. *Biol. Psychiatry*; 27: 573-580.

Silver, J. (1994): Inhibitory molecules in development and regeneration. *J. Neurol.*; 242 (suppl. 1): S22-S24.

Skurla, E. (1988): Direct Assessment of Activities of Daily Living in Alzheimer's Disease. *J. Am. Geriatr. Soc.*; 36: 97.

Slooter, AJ.; Bronzoba, J.; Witterman, JMC.; van Broeckhoven, C.; Hofman, A.y van Duijn, CM. (1999): Estrogen use and early onset Alzheimer's disease: a population-based study. *J.Neurol. Neurosurg Psychiatry*; 67: 779-781.

Slooter, AJC. y cols. (1996): APOE genotyping in differential diagnosis of Alzheimer's disease. *Lancet*; 348: 334.

Small, GW. y cols. (2001): In vivo visualization of amyloid senile plaques and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*; 22: 335.

Snowdon, D. (2001). *Aging with grace*. Kentucky: Bantam.

Snowdon, DA.; Greiner, LH. y Mortimer, JA. (1997): Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. *JAMA*; 277: 813-817.

Snowdon, DA.; Kemper, SJ.; Mortimer, JA.; Greiner, LH.; Wekstein, DR., y Markesbery, WR. (1996): Linguistic activity in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life: findings from the Num Study. *JAMA*; 275: 528-532.

Sontheimer, H. (1995): Glial influences on neuronal signalling. *The Neuroscientist*; 1: 123-126.

Speidel, C.C. (1941): Adjustements of nerve endings. *The Harvey Lectures*; 36: 126-158.

Spencer, P.S.; Kisby, G.E., y Ludolph, A.C. (1991): Slow toxins, biologic markers, and long-latency neurodegenerative disease in the western Pacific region. *Neurology*; 41 (suppl. 2): 62-66.

Spinnher, H. y Della Sala, S. (1988): The role of clinical neuropsychology in the neurological diagnosis of Alzheimer's disease. *Journal of Neurology*; 235: 258-271.

Starkstein, SE.; Vázquez, S.; Migliorelli, R., y cols. (1995): A single-photon emission computed tomographic study of anosognosia in Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.*; 52: 415-420.

Steinberg, R. y Raith, L. (1985a): Music psychopathology I. Musical tempo and psychiatric disease. *Psychopathology*; 18: 5-6, 254-264.

Steinberg, R. y Raith, L. (1985b): Music psychopathology II. Assessment of musical expression. *Psychopathology*; 18: 5-6, 265-273.

Steinberg, R.; Raith, L.; Rossnagl, G. y Eben, E. (1985): Music psychopathology III. Musical expression and psychiatric disease. *Psychopathology*; 18: 5-6, 274-285.

Stephenson, J. (2001): Racial barriers may hamper diagnosis, care of patients with Alzheimer disease. *JAMA*; 286: 779-780.

Stern, RG. y col. (1994): A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *AM J. Psychiatry*; Mar., 151: 390-396.

Stern, Y.; Alexander, GE.; Prohovnik, I.; Stricks, L.; Link, B.; Lennon, MC. y cols. (1995): Relationship between lifetime occupation and parietal flow: implications for a reserve against Alzheimer's disease pathology. *Neurology*; 45: 55-60.

Stevens, AB.; Burgio, LD.; Bailey, E.; Burgio, KL.; Paul, P.; Capilouto, E.; Nicovich, P. y Hale, G. (1998): Teaching and maintaining behavior management skills with nursing assistants in a nursing home. *Gerontologist*; Jun., 38(3): 379-384.

Stewart, WF.; Kawas, C.; Corrada, M. y Metter, EJ. (1997): Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology*; 48: 626-632.

Strittmatter, WJ.; Saunders, AM.; Schmechel, D.; Pericak-Vance, M.; Enghild, J.; Salvesen, GS. y cols. (1993): Apolipoprotein E: High-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 90: 1977-1981.

Subramaniam, R.; Koppal, T.; Green, M.; Yatin, S.; Jordan, B.; Drake, J. y Butterfield, DA. (1998): The free radical antioxidant vitamin E protects cortical synaptosomal membranes from amyloid beta-peptide (25-35) toxicity but not

from hydroxynonenal toxicity: relevance to the free radical hypothesis of Alzheimer's disease. *Neurochem. Res.*; noviembre, 23(11): 1403-1410.

Talbot, PR.; Lloyd, JJ.; Snowden, JS.; Neary, D.y Testa, HJ. (1998): A clinical role for 99m-Tc-HMPAO SPECT in the investigation of dementia?. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*; 64: 306-313.

Tallal, P., y col. (1996): Language comprehension in language-learning impaired children improved with acoustically modified speech. *Science* 271; 81-84.

Tamaoka, A.; Fukushima, T.; Sawamura, N. y cols. (1996): Amyloid (beta) protein in plasma from patients with sporadic Alzheimer's disease. *J. Neurol. Sci.*; 151: 65-68.

Tamaoka, A.; Sawamura, N.; Fukushima, T. y cols. (1997): Amyloid (beta) protein 42(43) in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *J. Neurol. Sci.*; 148: 41-45.

Tang, MX.; Jacobs, D.; Stern, Y.; Marder, K.; Schofield, P.; Gurland, B. y cols. (1996): Effect of estrogen during menopause on risk and age of onset of Alzheimer's disease. *Lancet*; 348: 429-432.

Tanzi, (1893): I fatti e le induzioni nell'odierna istologia del sistema nervoso. *Rev. Sperim d. frenatria et d. medic. Legal.*; vol. XIX.

Tárraga Mestre, L. (2000): El programa de psicoestimulación integral. Tratamiento complementario para la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.*; 35 (S2): 51-64.

Tárraga, L. (1998): "Terapias blandas: Programa de Psicoestimulación Integral. Alternativa terapéutica para las personas con enfermedad de Alzheimer". *Rev. Neurolog.*; Noviembre, 27 (supl. 1): S51-S62.

Tárraga, L. (1991): Centros de día para pacientes con la enfermedad de Alzheimer. En: Boada, M.y Selmes, M. (eds.): *La enfermedad de Alzheimer y otras demencias afines a debate*. Barcelona: 4 th Conference Systed'91; 111-114.

Tárraga, L. (1994): Estrategia no farmacológica del deterioro cerebral senil y demencia. *Medicine*; 6: 44-53.

Tárraga, L. (1993): Cognitive Psychostimulation: A non-pharmacological therapeutic strategy in Alzheimer's Disease. En: Selmes M, Selmes MA, eds. *Updating of Alzheimer's Disease. III^a Annual meeting Alzheimer Europe. Alzheimer Europe, Madrid (1994)*; 72-80.

Tárraga, L. (1995): La psicoestimulación, instrumento terapéutico en el tratamiento del enfermo con demencia. En: *El médico ante la demencia y su entorno*. Ed. Profármaco; Unidad 12: 151-167.

Tárraga, L. (1997): Centros de día: alternativa terapéutica para la persona con enfermedad de Alzheimer. En: Serra-Mestres, J.; López-Pousa, S.; Boada, M.; Alberca, R. Eds. *Modelos de asistencia sociosanitaria para enfermos con demencia*. Prous Science, 10: 141-153.

Tárraga, L. (2001): Tratamientos de Psicoestimulación. En: R. Fernández-Ballesteros y J. Díez Nicolás. *Libro Blanco sobre la enfermedad de Alzheimer y trastornos afines*. Editorial Médica Panamericana; 305-323.

Tárraga, L.: El programa de psicoestimulación integral, tratamiento cognitivo-conductual para la enfermedad de Alzheimer. *Metodología y resultados* (en prensa).

Tárraga, L.; Boada, M.; Morera, A.; Doménech, S. y Llorente, A. (1999): "Volver a empezar. Ejercicios prácticos de estimulación cognitiva para enfermos de Alzheimer". En: Tárraga, L., Boada, M. (eds.). *Barcelona: Glosa Ediciones*.

Tárraga, L.; Reisberg, B.; Lovestone, S.; y col. (1997): Alzheimer un reto para la sociedad. En: Boada, M. Ed. *Videoconferencia*. Barcelona: Fundación "La Caixa"; 45-52.

Taub, E. y col., (1993): Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 74; 347-354.

Taub, E.; Uswatte, G. y Elbert, T. (2002): New treatment in neurorehabilitation founded on basic research. *Nature Reviews Neuroscience*, March (Vol 3): 228-236.

TEA. (2000): Catálogo. Tea Ediciones. Madrid.

Tekin, S.; Mega, M.S.; Masterman, D.M., y cols. (2001): Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*; 49: 355-361.

Teri, L.(1997): Behavioral Treatment of Dementia: An Overview. *Semin. Clin. Neuropsychiatry*; Apr., 2(2): 100-101.

Teri, L.y Wagner, A. (1992): "Alzheimer's disease and depression". *J. Consult. Clin. Psychol.*; 60: 379-391.

Terry, RD. (1993): Synaptic plasticity in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*; 34: 355.

Terry, R. y Katzman, R. (1994): Senile Dementia of the Alzheimer type: defining a disease. En: *Alzheimer Disease*. Bick, KL., Katzman, R. y Terry, RD. (eds.) Raven Press Ltd, New York; 51-84.

Thal, LJ. y cols. (1986): Acute and chronic effects of oral physostigmine and lecithin in Alzheimer's disease. *Neuro-Psychopharmacol Biol. Psychiat.*; 10: 627-636.

The Canadian Study of Health and Aging (1994): risk factors for Alzheimer's disease in Canada. *Neurology*; 44: 2073-2080.

Thoenen, H. (1995): Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science*; 270: 593-598.

Thonbury, JM. (1993): The use of Piaget's theory in Alzheimer's disease. *Am. J. Alzheimer Care Relat Dis Res*; 7/8: 16-21.

Thornton, S. y Brotchie, J. (1987): Reminiscence: a critical review of the empirical literature. *British Journal of Clinical Psychology*; 26: 93-111.

Tice, JA.; Ross, E.; Coxson, PG.; Rosenberg, I.; Weistein, MG.; Hunink MGM. y cols. (2001): Cost-effectiveness of vitamin therapy to lower plasm hmocysteine levels for the prevention of coronary heart disease. Effect of grain fortification and beyond. *JAMA*; 286: 936-943.

Tissenbaum, HA. y Guarente, L. (2001): Increased dosage of a sir-2 gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*; 410: 227.

Toledano, A. (1988): Hypotesis concerning the aetiology of Alzheimer's disease. *Pharmacopsychiatry*; 21: 17-25.

Toledano, A. (1992): Impairment of the cholinergic system of the nucleus basalis. En: K. Maurer (ed.). *Dementias: Neurochemistry, neuropathology, neuroimaging, neuropsychology, genetics*. Berlín: Vieweg; 1-24.

Toledano, A. (1992): Modelos animales para el estudio de la enfermedad de Alzheimer: aportaciones al conocimiento de la etiopatogenia y la terapéutica. *An. Real Acad. Farm.*; 58: 7-16.

Toledano, A. (1993): Mitochondria, brain aging and degenerative disorders. *Aging Cli. Exp. Res.*; 15: 459-461.

Toledano, A. (1994): Growth factors and aging factors in Alzheimer's disease. En: S. Selmes, A. Portera, A. Toledano (eds.). *Updating of Alzheimer's disease*. Madrid: Meditor; 59-71.

Toledano, A.; Diaz, M.G., y Alvarez, I. (1996): La comunicación celular base del funcionamiento del SNC. *An. Real Acad. Farm.*; (en prensa).

Trakas, K.; Oh, PI.; Singh, S.; Risebrough, N.y Shear, NH. (2001): The health status of obese individuals in Canada. *Internat J. Obes. Realt. Metab. Disord.*; May., 25: 662-668.

Trias, G. (2002): ¿Cantamos juntos?, una experiencia coral. 18th International Conference of Alzheimer's Disease International. Barcelona. Octubre.90.

Turkington, C. (1985): Alzheimer's losses reverse child's gains. American Psychol. Association Monitor; 11-17.

Unger, J.W.; McNeill, T.H.; Lapham, L.L., y Hamill, R.W. (1988): Neuropeptides and neuropathology of the amygdala in Alzheimer's disease: relationship between somatostatin, neuropeptide y and subregional distribution of neuritic plaques. Brain Res.; 248: 293-302.

Uzzell, BP.y Gross, T. (1986): Clinical neuropsychology of intervention. Boston: Martinus Nijhoff.

Vaillant, GE. y Mukamal, K. (2001): Successful aging. Am J Psychiatry; 158: 839-847.

Van Crevel, H.; van Gool, WA.y Walstra, GJ. (1999): Early diagnosis of dementia: which testss are indicated?. What are their costs?. J. Neurol.; 246: 73-78.

Van Dujin, CM. (1996): Epidemiology of the dementias: recent developments and new approaches. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry; 60: 478-488.

Van Gool, WA., y Eikelenboom, P. (2000): The two faces of Alzheimer's disease. J. Neurol.; 247: 500-505.

Van Nostrand, JF. y cols. (1979): The nacional nursing home survey, 1977 summary for the US Nacional Center for Health Statistiques, Vital and Heath Statistic Series 13, nº 43, Dpt. Of Health Education and Welfare Publications N (PHS); 79-1974.

Van Praag, H.; Kempermann, G. y Gage, FH. (2000): Neural consequences of environmental enrichment. Nat Rev Neurosci; 1: 191-198.

Van Someren, EJW.; Mirmiran, M.y Swabb, DF. (1993): Nonpharmacological treatment of sleep and awake disturbances in aging and Alzheimer's disease: chronobiological perspectives. *Behav. Brain Res.*; 57: 235-253.

Vanderploeg, RD.; Yuspeh, RL., y Schinka, JA. (2001): Differential episodic and semantic memory performance in Alzheimer's disease and vascular dementias. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*; 7: 563-573.

Vega, JL.y Bueno, B. (1996): Biología y salud. En: Vega, JL.y Bueno, B. *Desarrollo adulto y envejecimiento*. Madrid: Síntesis; 58-106.

Vermersch, P.; Frigard, B., y Delacourte, A. (1992): Mapping of neurofibrillary degeneration in Alzheimer's disease. Evaluation of heterogeneity using the quantification of abnormal Tau proteins. *Acta Neuropathol.*; 85: 48-54.

Vincent, S. y Thompson, J. (1929): The effects of music on the human blood pressure. *Lancet*; 1: 534-537.

Virchow, R. (1859): *Cellularpathologie*. Berlín: Hirschawald.

Visser, PJ.; Verbey, FRJ.; Ponds RWHM, y cols. (2000): Distinction between preclinical Alzheimer's disease and depression. *J. Am. Geriatr. Soc.*; 48: 479-484.

Vitiello, MV. (1992): "Sleep in Alzheimer disease and the sundown syndrome". *Neurology*; 42 (suppl. 6): 83-94.

Voelkel, D. (1978): A study of reality orientation and resocialization groups with confused elderly. *Journal of Gerontological Nursing*; 4: 3-18.

Waldemar, G., y col. (1994): Heterogeneity of neocortical cerebral blood flow deficits in dementia of the Alzheimer type: a (99Tc)-d, 1-HMPAO SPECT study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*; 57: 285-295.

Wall, P.D. y Egger, M.D. (1971): Formation of new connections in adult rat brains following partial deafferentation. *Nature* 232; 542-545.

Wang, HX.; Wahlin, A.; Basun, H.; Fastbom, J.; Winblad, B. y Fratiglioni, L. (2001): Vitamin B12 and folate in relation to development of Alzheimer's disease. *Neurology*; 56: 1188-1194.

Waring, SC.; Rocca, WA.; Petersen, RC.; O'Brien, PC.; Tangalos, EG. y Kokmen, E. (1999): Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AD: a population-based study. *Neurology*; 53: 965-970.

Watt, LM. y Wong, PTP. (1991): A taxonomy of reminiscence and therapeutics implications. *Journal of Gerontological Social Work*; 16 (1,2): 37-57.

Weiner, MF.; Martin-Cook, K.; Foster, BM.; Saine, K. y Fontaine, CS. (2000): Effects of donepezilo on emotional/behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients. *J Clin Psychiatry*; July, 61: 487-492.

Weintraub, S.; Baratz, R. y Marsel-Mesulam, M. (1982). Daily living activities in the assessment of dementia. En: Corkin y col. (eds.) *Alzheimer's Disease: A report of Progress*. *Aging*; 19: 189.

Wenk, G.L.; Markowska, A.L., y Olton, D.S. (1989): Basal forebrain lesions and memory: alterations in neurotensin, not acetylcholine, may cause amnesia. *Behav. Neurosci.*; 103: 765-769.

Whalley, LJ. (1989): Drug treatments of dementia. *Br. J. Psychiatry*; 155: 595-611.

Whalley, LJ.; Starr, JM.; Athawes, R.; Hunter, D.; Pattle, A., y Deary, IJ. (2000): Childhodd mental ability and dementia. *Neurology*; 55: 1455-1459.

Wheeler, B. (1995): *Music therapy research: quantitative and qualitative perspectives*. Phoenixville: Barcelona.

Whitehouse, P.J. y cols. (1981): Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann. Neurol.*; 10: 122-126.

Wilgram, AL. (1988): Music therapy: Developments in mental handicap. Special Issue: Music therapy. *Psychology of Music*; 16, 1: 42-51.

Williams, R.; Reeve, W.; Ivison, D. y Kavanagh, D. (1987): Use of environmental manipulation and modified informal reality with institutionalized confused elderly subjects: a replication. *Age and Aging*; 16: 315-318.

Wilson, S.; Bennett, DA.; Gilley, DW., y cols. (2000): progresión of parkinsonism and loss of cognitive function in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*; 57: 855-860.

Wilson, B. y Moffat, N. (1992): The development of group memory therapy. En Wilson, B. y Moffat, N. *Clinical Management of Memory Problems*. Singular Publishing Group; San Diego, California.

Winblad, B.; Engedal, K.; Soininen, H.; Verhey, F.; Waldemar, G.; Wimo, A.; Wetterholm, AL.; Zhang, R.; Haglund, A.; Subbiah, P. y the Donepezil Nordic Study Group (2001): A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezilo in patients with mild to moderate AD. *Neurology*, 57: 489-495.

Wiscott, R.; Kopera-Frye, K. y Seifert, L. (2001): Possible consequences of social drinking in the early stages of Alzheimer disease. *Geriatric. Nurs.*; 22: 100-105.

Wolf, S.L.; Lecraw, D.E.; Barton, L.A. y Jann, B.B. (1989): Forced use of hemiplegic upper extremities to reserve the effect of learned nonuse among chronic stroke and head-injured patients. *Exp. Neurol.* 104; 125-132.

Wolozin, B.; Kellman, W.; Rousseau, P.; Celesia, GG. y Siegel, G. (2000): Decrease prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductase inhibitors. *Arch. Neurol.*; 57: 1439-1443.

Woods, RT. (1979): Reality orientation and staff attention: A controlled study. *British Journal of Psychology*; 134: 502-507.

Woods, RT. (1983): Specificity of learning in reality orientation sessions: A single case study. *Behaviour Research and Therapy*; 21: 173-175.

Woods, RT. (1996): *Handbook of the Clinical Psychology of Ageing*. Wiley. London.

Woods, RT. y McKiernan, F. (1995): Evaluating the impact of reminiscence on older people with dementia. En: Haight, BK. y Webster (eds.) *The art and science of reminiscing: theory, research, methods and applications*. Taylor & Francis. Washington, DC; 233-242.

Woods, UP. y Woods, RT. (1992): What can be learned from studies on reality orientation?. En: Jones, G. y Miensen, B. (eds.) *Care-giving in Dementia*. Routledge. London; 121-136.

Yamada, T.; Tsujioka, Y.; Taguchi, J.; Takahashi, M.; Tsuboi, Y.; Morroo, I.; Yang, J. y Jefferies, WA. (1999): Melanotransferrin is produced by senile plaque-associated reactive microglia in Alzheimer's disease. *Brain Res.*; Jan., 845: 1-5.

Yamaguchi, S.; Meguro, K.; Itoh, M.; Hayasaka, C.; Shimada, M.; Yamazaki, H. y cols. (1997): Decreased cortical glucosa metabolism correlatos with hippocampal atrophy in Alzheimer's disease as shown by MRI an PET. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*; 62: 596-600.

Yaung, M.; Kostantopoulos, N.; Lee, J.; Hansen, L.; Li, Z-W.; Kain, M. y Shoelson, SE. (2001): Reversal obesity and diet induced insulin resistance with salycitates or targeted disruption of IKK-beta. *Science*; 293: 1673-1677.

Yesavage, JA.; Brink, TL.; Rose, TL.; Lum, O.; Huang, VS.; Adey, M. y Leirer, VO. (1983). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J. Psychiatric Res.*; 17: 37-39.

Ylieff, M. (1988): Les comportements agressifs en milieu instutionel: un modèle d'analyse multidimensionnel. En: Joris T. (ed.) *Congrès Gerontologique de Liège*. Societé belge de Gerontologie et de Gèriatrie; 19-26.

Ylieff, M.; Brach, B. y Ronvaux, B. (1988): Etats démentiels et troubles de l'orientation dans l'espace familier: evaluation et traitement. En: Levesque, L. y Marot, O. (eds.): *Un défi simplemen humanin: des soins poue les personnes agées atteintes de déficits cognitifs*. Montreal: Editions du Renouveau pedagogique.

Younkin, S.G. (1991): Processing of the Alzheimer's disease beta A4 amyloid protein precursor (APP): *Brain Pathol.*; 1: 253-262.

Zarit, SH.; Stephens, MA.; Townsend, A. y Greene, R. (1998): Stress reduction for family caregivers: effects of adult day care. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.*; Sep., 53(5): S267-277.

Zemke, R. (1988): Taking a bite of the apple: Computer activities in a senior day care center. *Phys. and Occup. Ther. Ger.*; 2: 39-48.

10. ANEXO I

MODELO DE CONSENTIMIENTO DEL REPRESENTANTE

Título del ensayo:

Yo, (nombre y apellidos)

en calidad de (relación con el paciente)

de (nombre del paciente)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: (nombre del investigador)

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1°. Cuando quiera.

2°. Sin tener que dar explicaciones.

3°. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

En mi presencia se ha dado a
(nombre del participante) toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que
(nombre del participante) participe en este estudio.

Fecha

Firma del representante

MODELO DE CONSENTIMIENTO DEL PARTICIPANTE

Título del ensayo:

Yo, (nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1°. Cuando quiera.

2°. Sin tener que dar explicaciones.

3°. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha

Firma del participante