



Observatorio  
de personas Mayores

## INTERVENCIÓN PSICOTERAPÉUTICA EN AFECTADOS DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER CON DETERIORO LEVE

INTERVENCIÓN PSICOTERAPÉUTICA EN AFECTADOS DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER CON DETERIORO LEVE

9

 MINISTERIO  
DE TRABAJO  
Y ASUNTOS SOCIALES

SECRETARÍA GENERAL  
DE ASUNTOS SOCIALES  
INSTITUTO DE  
MIGRACIONES Y  
SERVICIOS SOCIALES

 MINISTERIO  
DE TRABAJO  
Y ASUNTOS SOCIALES

SECRETARÍA GENERAL  
DE ASUNTOS SOCIALES  
INSTITUTO DE  
MIGRACIONES Y  
SERVICIOS SOCIALES

# **Intervención psicoterapéutica en afectados de enfermedad de Alzheimer con deterioro leve**

MINISTERIO DE TRABAJO Y ASUNTOS SOCIALES  
SECRETARÍA GENERAL DE ASUNTOS SOCIALES  
Instituto de Migraciones y Servicios Sociales

### **Coordinadores del estudio**

**Manuel A. Franco Martín**

Director de Proyectos de Investigación de la Fundación INTRAS

**Carlos Hugo Criado del Valle**

Licenciado en Psicología. Metodólogo. Fundación INTRAS

### **Colaboradores**

**María del Mar Alonso Jiménez**

Licenciada en Psicología. Máster en Gerontología. Fundación INTRAS

**Gema Gómez Gómez**

Licenciada en Psicología. Fundación INTRAS

**Óscar Rueda Palacio**

Licenciado Universitario en Estadística. Fundación INTRAS

**Teresa Orihuela Villameriel**

Licenciada en Psicología. Directora Técnica de Fundación INTRAS

**Yolanda Bueno Aguado**

Licenciada en Psicología. Fundación INTRAS

**Jesús Ángel Monforte Porto**

Licenciado en Medicina. Jefe de la Sección de Psicogeriatría del Hospital Provincial Rodríguez Chamorro

Primera edición: 2002

© Instituto de Migraciones y Servicios Sociales (IMSERSO)

Edita: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales  
Secretaría General de Asuntos Sociales  
Instituto de Migraciones y Servicios Sociales  
Avda. Ilustración, c/v. Ginzo de Limia, 58  
Teléf. 91 363 89 35 - 28029 MADRID

NIPO: 209-02-018-0

ISBN: 84-8446-044-4

Depósito Legal: BI-722-02

Imprime: GRAFO, S.A.

# ÍNDICE

<b>Presentación</b> .....	7
<b>CAPÍTULO 1. CONSIDERACIONES TEÓRICAS EN EL ESTUDIO DEL ALZHEIMER</b> .....	9
<b>1. DETERIORO COGNITIVO EN EL ANCIANO</b> .....	9
1.1. Envejecimiento normal y patológico. ....	14
1.2. Envejecimiento y función mental .....	16
1.3. El síndrome demencial .....	18
1.4. Funciones cognitivas en el anciano .....	24
2. Alteraciones mnésicas asociadas a la edad (AMAE) .....	28
3. Deterioro cognitivo en enfermedades degenerativas del sistema nervioso central .....	30
4. Enfermedad de Alzheimer. ....	32
4.1. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer (EA) .....	36
4.1.1. Prevalencia e incidencia de la EA .....	37
4.1.2. Epidemiología analítica de la EA .....	
<b>CAPÍTULO 2. OBJETIVOS</b> .....	47
1. Objetivo principal .....	47
2. Objetivos secundarios .....	47
<b>CAPÍTULO 3. DISEÑO, POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODO</b> .....	49
1. Número de sujetos .....	49
2. Descripción del proceso de aleatorización .....	55
3. Criterios de inclusión y exclusión .....	56

4. Criterios diagnósticos . . . . .	57
5. Criterios de retirada . . . . .	57
6. Diseño y metodología del estudio. . . . .	58
7. Instrumentos de evaluación del estudio . . . . .	61
8. Calendario de visitas y evaluaciones. . . . .	74
9. Análisis estadístico. . . . .	75
10. Descripción del tratamiento/intervención. . . . .	77
<b>CAPÍTULO 4. RESULTADOS . . . . .</b>	<b>93</b>
1. Análisis descriptivos . . . . .	93
2. Análisis correlacional . . . . .	99
3. Relaciones entre aquellos sujetos que han terminado en distintos intervalos temporales. . . . .	102
4. Cambios en las capacidades cognitivas y funcionales a corto y largo plazo. . . . .	108
5. Los pacientes modificaron sus capacidades cognitivas a lo largo del intervalo temporal estudiado . . . . .	111
6. Análisis entre el grupo sometido a tratamiento psico-estimulación y un grupo control . . . . .	114
7. Análisis entre los grupos establecidos, conforme a los diferentes niveles en el diagnóstico del Alzheimer y el grupo experimental. . . . .	116
<b>CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN . . . . .</b>	<b>117</b>
<b>CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES . . . . .</b>	<b>155</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA . . . . .</b>	<b>159</b>
<b>ANEXOS . . . . .</b>	<b>189</b>

## PRESENTACIÓN

Dentro de la colección «Observatorio de Personas Mayores», se publica el estudio «Intervención psicoterapéutica en afectados de enfermedad de Alzheimer con deterioro leve», que recoge una investigación sobre un programa de tratamiento destinado a esta patología. El fracaso de tentativas experimentales anteriores sobre la idoneidad de tratamientos del Alzheimer ha creado reticencias hacia la investigación de la eficacia de intervenciones para tratar los déficits de esta enfermedad. Sin embargo, la Fundación INTRAS ha realizado un estudio cuyo objetivo es evaluar la eficacia de una intervención cognitivo-conductual, que busca ralentizar el proceso degenerativo del Alzheimer y retrasar el paso de una fase leve a una fase moderada de la enfermedad. Con este fin, durante dieciocho meses, se comparó la evolución de un grupo experimental, formado por personas mayores con Alzheimer leve que fueron sometidas a tratamiento, y un grupo de control, formado por pacientes en distinta fase de esta enfermedad que estaban participando en otro estudio. El estudio abre una nueva línea de investigación de tratamientos no farmacológicos de la demencia, que viene precedida por los buenos resultados obtenidos en la práctica clínica con este tipo de terapias.

El Programa de tratamiento diseñado por la Fundación INTRAS combina técnicas de intervención cognitivas y conductuales que estimulan las aptitudes conservadas del paciente y entrena estrategias para subsanar las pérdidas funcionales. Se trata de un programa individualizado que, a partir del diagnóstico del grado de deterioro de las aptitudes del paciente y de la determinación de las que no han sufrido menoscabo, se seleccionan aquellas técnicas de tratamiento más adecuadas para potenciar las capacidades residuales. Se afronta la enfermedad desde distintos enfoques, estimulando múltiples aspectos del trastorno (emocionales, cognitivos, AVD, etc.). La familia y, especialmente, el cuidador, tienen un relevante papel a lo largo de toda la terapia. El proceso degenerativo del Alzheimer no sólo afecta

a las funciones psicológicas, sino que desemboca en una pérdida de la autonomía en las actividades de la vida diaria. La dependencia del paciente de la familia tiene efectos negativos sobre el cuidador, entre los que cabe destacar la sobrecarga de trabajo, estrés, depresión, abandono de otros aspectos de su vida socio-familiar, etc. Por ello, es tan importante la implicación familiar en el tratamiento. Su colaboración no se limita a las sesiones en el centro donde se imparte el tratamiento, sino que se completa con ejercicios para realizar en casa. No se debe olvidar que el programa de intervención busca mejorar la calidad de vida de la persona con Alzheimer y su familia.

Otro aspecto relevante de la terapia propuesta por la Fundación INTRAS es la incorporación de las nuevas tecnologías al tratamiento del Alzheimer. Esta fundación ha diseñado el programa GRADIOR que permite la rehabilitación cognitiva del Alzheimer a través de un paquete informático. El paciente interactúa con el programa siguiendo las indicaciones que aparecen en la pantalla del ordenador personal, sin necesidad de que esté presente el terapeuta.

Por estos aspectos, el IMSERSO ha apreciado la conveniencia de la publicación del informe de resultados por ser una importante aportación a la investigación del Alzheimer. Además, se incluyen unos cuadernillos de trabajo con el «Programa de Entrenamiento en Memoria y Estimulación Cognitiva» que constituyen herramientas de trabajo muy útiles para el psicoterapeuta dedicado al tratamiento de las demencias y, en especial, del Alzheimer.

DIRECCIÓN GENERAL  
DEL IMSERSO

# CAPITULO 1. CONSIDERACIONES TEÓRICAS EN EL ESTUDIO DEL ALZHEIMER

## 1. DETERIORO COGNITIVO EN EL ANCIANO

En general se entiende por deterioro cognitivo toda alteración de las capacidades mentales superiores. En esta línea se puede definir el deterioro como la alteración o disminución de las habilidades adaptativas que son propias de la capacidad intelectual del sujeto. Este deterioro puede ser focal —limitado— y afectar a una determinada operación mental aislada o a un conjunto de operaciones mentales relativamente relacionadas (funcional o estructuralmente); o difuso —múltiple o global— afectando una amplia gama de capacidades mentales (Peña-Casanova, 1995). En los síndromes focales, según la topografía específica lesionada, pueden aparecer distintos tipos de afasia, apraxia, agnosia, amnesia o síndromes disejcutivos (tabla 1.1). En los síndromes difusos existiría una variada constelación de síntomas cognitivos defectuales, como alteraciones de la memoria, del juicio, del razonamiento abstracto.

Se ha establecido que aproximadamente el 1% de la población general presenta secuelas cognitivas (Ostrosky-Solís, Ardilla y Chayo, 1996). A todo ello, habría que añadir el déficit cognitivo, el cual aunque tiene una etiología diferente, presenta una clínica y consecuencias similares al deterioro cognitivo adquirido. Entre las causas que pueden producir un deterioro cognitivo adquirido destacan, entre otras, el envejecimiento cerebral y los trastornos asociados al mismo (demencia, enfermedad de Alzheimer), los accidentes y traumatismos craneoencefálicos, los accidentes vasculares-cerebrales, las enfermedades degenerativas cerebrales, los tumores cerebrales y la esquizofrenia. Por contra, la deficiencia mental, y en cierto modo la parálisis cerebral y el autismo, constituyen los cuadros más frecuentes de déficit cognitivo. A partir de este momento no se efectuarán distinciones, salvo que se exprese lo contrario, en-

tre el déficit cognitivo primario (déficit cognitivo propiamente dicho) y el secundario o adquirido (deterioro cognitivo), haciendo referencia en todos los casos al deterioro cognitivo por tratarse de un término más extendido.

Asimismo, el deterioro cognitivo se asocia a una importante pérdida de autonomía personal y social, así como a un elevado coste social (dispositivos de apoyo, control, tratamiento, etc.), sanitario (se asocia a mayor número de accidentes, más hospitalizaciones, etc.) y familiar (mayor dedicación, síndrome del cuidador, etc.). Resulta entonces útil, tanto para el individuo como para la sociedad, el desarrollo de dispositivos, instrumentos o terapias que disminuyan, en el mayor grado posible, ese deterioro. Además, el deterioro cognitivo puede condicionar en gran medida la patología de las diferentes enfermedades, lo que dificulta su diagnóstico en entornos clínicos (Crespo, 1997).

**TABLA 1.1. Principales síndromes neuropsicológicos focales**  
(Peña-Casanova, 1995)

Síndrome	Conceptualización simplificada
AFASIA	Alteración del lenguaje en un sujeto con un desarrollo previo normal del lenguaje. Se caracterizan por trastornos de la producción y de la expresión del lenguaje. Los elementos anómalos producidos reciben el nombre genérico de parafasias. Habitualmente se acompaña de alexia y agrafia.
ALEXIA	Alteración adquirida de la capacidad de leer en un sujeto que previamente ha dominado la lectura. Se caracterizan tanto por trastornos de la verbalización en voz alta como de la comprensión lectora. Los elementos anómalos producidos reciben el nombre genérico de paralexias.
AGRAFIA	Alteración adquirida de la capacidad de escribir en un sujeto que ha dominado previamente la escritura. Se caracterizan tanto por la distorsión del grafismo, por trastorno motor —o de naturaleza apráxica— o por una alteración de la selección y encadenamiento de las palabras o de los elementos gráficos (letras y grafemas) que constituyen las mismas. Los elementos anómalos producidos reciben el nombre genérico de paragrafias.
APRAXIA	Alteración adquirida de la capacidad de realizar movimientos proposicionales (con finalidad), con preservación de las capacidades motoras de base (la alteración no se debe a temblor, parestia, distonía, etc.) y un pleno conocimiento del acto a realizar (ausencia de trastornos de la comprensión o intelectivos generales). Se caracterizan por una dificultad en la evocación de la representación global del acto a realizar o por una alteración en la ejecución. Los elementos anómalos producidos reciben el nombre genérico de parapraxias.
AGNOSIA	Alteración adquirida del reconocimiento de los objetos que no se debe a defectos sensoriales primarios, a deterioro mental difuso, alteración del nivel de conciencia o a la falta de familiaridad previa con el objeto. Se caracterizan por una dificultad en llegar al significado (semántica), a partir de las representaciones sensoriales del objeto. Las confusiones estructurales en el reconocimiento reciben el nombre genérico de paragnosias. Los tipos de agnosias se relacionan con las distintas modalidades sensoriales: visual, auditiva, táctil, espacial. Las alteraciones gnósicas del esquema corporal reciben el nombre genérico de asomatognosia. El desconocimiento de la enfermedad recibe el nombre de anosognosia.
AMNESIA	Alteración de la capacidad de formar, codificar y mantener registros de información para evocarlos posteriormente en función de la adaptación del individuo al medio. La amnesia anterógrada representa la imposibilidad de recordar los nuevos acontecimientos vividos después del inicio de la enfermedad. La amnesia retrógrada representa la alteración de la capacidad en evocar acontecimientos acaecidos antes del inicio de la enfermedad. Afecta a la información autobiográfica y a la información pública (acontecimientos sociales y políticos).
SÍNDROME DISEJECUTIVO	Alteración adquirida de la capacidad de planificar, regular y verificar patrones de conducta adaptada al medio y a las normas sociales. Se caracterizan por múltiples y variadas manifestaciones, desde la acinesia y el mutismo hasta cambios importantes de la personalidad sin aparentes alteraciones en la motilidad, la percepción o las capacidades intelectivas.

En general, el envejecimiento progresivo de la población occidental, el incremento de accidentes y las secuelas cognitivas de los mismos, y los importantes avances de la tecnología actual están provocando un incremento de la incidencia y prevalencia de minusvalías y discapacidades, tanto funcionales (debidas al elevado nivel de competencia exigido por el entorno) como estructurales (en las que el sujeto presenta un déficit de funcionamiento cognitivo estadísticamente significativo frente a lo que supone que es lo denominado como normal).

Esta corriente de pensamiento ha llevado a que cada vez se tenga más en cuenta el impacto de los síndromes focales o difusos en las actividades de la vida diaria. Este enfoque, que recibe el nombre de *ecológico*, es importante porque determina claramente la situación del paciente en su medio (familiar, social, laboral) y permite enfocar la intervención médica o de rehabilitación en función de las necesidades del sujeto. Por tanto, en el deterioro cognitivo como sucede en otros síndromes clínicos hay que considerar los ejes biológico, psicológico y social, de modo que el ambiente, la personalidad del sujeto y el grado de lesión cerebral intervienen en las repercusiones y grado de deterioro cognitivo.

Por ejemplo, en un trastorno leve o moderado de las capacidades lectoras, si el sujeto en sus hábitos de la vida diaria (trabajo) requiere el uso continuado de la lectura, su función deficitaria en la conceptualización ecológica representará una dificultad muy importante.

En cuanto a las definiciones de deterioro cognitivo, Delgado y Delser (1995) lo definen como *un descenso del rendimiento cognitivo de la persona desde un nivel previamente normal (o un retraso mental estacionario) más allá de lo atribuible al declinar de la edad o a otros factores funcionales*. En consecuencia, para poder establecer que existe un deterioro cognitivo debe objetivarse que, a partir de un rendimiento cognitivo dado de la persona, se produce una disminución en su capacidad. Sin embargo, en la práctica clínica es frecuente que no se pueda disponer de los rendimientos cognitivos previos del sujeto.

Esta situación se puede resolver de dos modos:

- Seguimiento del paciente en el tiempo, comprobando la existencia o no de un descenso del rendimiento cognitivo.
- Calculando, a partir de métodos de estimación psicométricos, el nivel cognitivo previo a la enfermedad, y con este dato poder confirmar si existe o no un descenso significativo en los rendimientos. También puede resultar como

un buen referente el nivel académico alcanzado y la adaptación y eficiencia sociolaboral.

Wechsler (1969), desde una perspectiva más intelectual, establece que el deterioro intelectual no debe llevar a una pérdida total de las funciones intelectivas necesariamente, y que la pérdida de rapidez y precisión ya son indicadores de deterioro.

Finalmente, hay que significar que si bien a continuación se van a tratar de deterioros de carácter crónico y de menos reversibilidad, existen otros deterioros de carácter reversible, como los que suceden tras una intoxicación etílica o un cuadro de ansiedad o depresión (Marcos y Lázaro, 1994). No es preciso que haya lesión estructural para que se considere la existencia de un deterioro cognitivo.

En el apartado siguiente se van a describir aspectos relevantes del deterioro cognitivo más frecuentes en el anciano, haciendo hincapié en su importancia clínica y asistencial.

El deterioro cognitivo en el anciano, constituye uno de los problemas más frecuentemente asociados a la vejez que da lugar a una pérdida de calidad de vida y autonomía importante, pudiendo llegar a representar hasta el 10% del total de consultas clínicas en un centro de referencia neurológico (Coria y Moreno, 1997). Por otra parte, dentro de los problemas asociados a la vejez que cursan más frecuentemente con disminución de las capacidades cognitivas, es la demencia el más importante. Además, sobre este incremento progresivo de personas envejecidas, hay que considerar que la población anciana abarca un grupo heterogéneo cuya edad puede llegar a diferir en 25 o 30 años. Todo ello dificulta la definición de envejecimiento.

Aunque no hace falta ninguna formación especial para distinguir con facilidad a un individuo joven de uno viejo, la definición de envejecimiento resulta mucho más compleja de lo que pueda parecer a primera vista (Cruz, 1996). Una definición reciente afirma que *“El envejecimiento es un proceso que convierte a los adultos sanos en sujetos frágiles, con una disminución en la reserva de la mayoría de los sistemas fisiológicos y una vulnerabilidad exponencial a la mayoría de las enfermedades y a la muerte”* (Miller, 1994). Esto se ve confirmado con el hecho de que es precisamente la pérdida de la capacidad de adaptación a los cambios, tanto de los órganos internos como externos al medio ambiente, uno de los principales rasgos que caracterizan el envejecimiento. Otro aspecto que define característicamente al envejecimiento es el enlentecimiento general (Lázaro, 1994).

Por otra parte, a la indefinición del proceso del envejecimiento se une el amplio desconocimiento de las causas del mismo. Aunque intuitivamente el proceso de envejecimiento es fácil de aprehender, aún no disponemos ni siquiera de un marco conceptual amplio y sólido donde incluir la mayoría de los hallazgos de la investigación básica en gerontología. Un primer error ha sido el de considerar el envejecimiento como un suceso y no como un proceso que se prolonga en el tiempo (Cruz, 1996).

Por el momento, el hecho es que se desconocen cuáles son los procesos fundamentales que hacen envejecer a los seres vivos, y por qué y cómo el envejecimiento predispone a sufrir las enfermedades propias de la vejez. No obstante, el envejecimiento tiene una serie de características comunes que deben participar en su definición (tabla 1.2).

## 1.1. Envejecimiento normal y patológico

Los cambios que se producen en el envejecimiento son graduales. Diferentes partes del cuerpo empiezan un proceso degenerativo a distintas edades y con diferentes niveles. En la senescencia, las funciones del cuerpo se hacen más inestables y descoordinadas. La senescencia es un proceso de deterioro biológico general que aumenta la probabilidad de la muerte.

No es fácil diferenciar entre lo que sería un envejecimiento normal y uno patológico debido precisamente a ese carácter progresivo, al hecho de que empiezan a declinar funciones en algunos órganos o sistemas muy pronto (en la tercera y cuarta décadas de la vida), y a la interferencia sobre el envejecimiento normal que se pro-

**TABLA 1.2. Características del envejecimiento**  
(Cruz, 1996)

- Mayor número de quejas somáticas (depresión enmascarada).
- Aumenta la mortalidad una vez superada la fase de madurez.
- Existen cambios bien conocidos en la composición química del organismo.
- Los cambios son progresivos y conducen a un deterioro morfológico y funcional.
- La capacidad de respuesta frente a las agresiones y los cambios ambientales es menor a todos los niveles biológicos.
- Se acompaña de un aumento de la vulnerabilidad a las enfermedades.

duce por las enfermedades o agresiones intercurrentes (Masur y Lázaro, 1994). Es un "continuum" con grandes diferencias individuales, por lo que si se hiciesen estudios transversales se encontrarían diferencias notables. Además, a nivel biológico, sabemos que en el envejecimiento normal y patológico aparecen placas neuríticas, ovillos neurofibrilares, depósitos de lipofucsina y una disminución de la acetilcolina con caída de la actividad monoaminérgica (Seva, Sala y Lázaro, 1991; Tomlinson, Irving y Blessed, 1981). Desde un punto de vista clínico es fácil distinguir entre un anciano con capacidades cognitivas conservadas y una persona demenciada, pero según se analizan personas con demencia leve y ancianos con pérdidas de algunas funciones pero con adecuada adaptación y capacidad los límites son menos claros (Lázaro, 1994). Esto hace que sea necesario profundizar en estos aspectos, ya que la no distinción entre envejecimiento fisiológico y patología psiquiátrica puede sobrevalorar el diagnóstico (Crespo et al., 1997).

La estrategia diagnóstica del envejecimiento normal se basa en tres principios (Guillén, Rodríguez y Martínez, 1995):

- Las manifestaciones del envejecimiento normal no interfieren significativamente con el desarrollo de una vida normal:
  - **Podemos considerar como envejecimiento normal la presencia de déficits cognitivos o de memoria leves, de modo que sólo afectan la realización de actividades complejas.**
  
- Descartar entidades patológicas como una demencia o una depresión con sintomatología cognitiva:
  - **Ambas entidades se diagnostican clínicamente basándose en criterios diagnósticos establecidos y reconocidos.**
  
- El seguimiento clínico es el medio más útil para establecer la diferencia entre el envejecimiento normal y patológico. La sintomatología del envejecimiento fisiológico:
  - **Permanece básicamente estable a lo largo del tiempo, no se acompaña de pérdida de otras funciones intelectuales y no limita la autosuficiencia.**

La observación clínica durante un período razonable (aproximadamente un año), al alcance de cualquier médico, sin necesidad de exploraciones más sofisticadas, es la herramienta fundamental para diferenciar entre lo normal y lo patológico. No obstante, y como destacan Tierney, Szalai, Snow y Fisher (1996), existen pocos

estudios que traten de predecir un trastorno demencial (enfermedad de Alzheimer) en sujetos preclínicos, y que permitan diferenciar entre enfermedad de Alzheimer en estado incipiente y envejecimiento normal. Desde un punto de vista cognitivo parece que en el envejecimiento fisiológico se hace más patente la conservación de la orientación espacial, temporal y memoria (Lázaro y Quinet, 1994), así como la nominación (Lázaro, 1989).

## 1.2. Envejecimiento y función mental

El envejecimiento poblacional de la sociedad actual determina que el deterioro mental pase a ocupar, cada vez más, un puesto de cabeza en las consultas diarias siendo su evaluación y tratamiento un problema que concierne no solamente al especialista sino también al médico general o de familia (Coria y Moreno, 1997). El médico de cabecera/familia conocedor del entorno sociofamiliar, situación económica, pasado laboral, antecedentes patológicos y no patológicos, enfermedades crónicas e incapacitantes y demás aspectos, está en condiciones idóneas para valorar el estado y salud mental de un anciano.

El proceso de envejecimiento comporta una serie de cambios que, en el plano psicológico, se manifiestan predominantemente por déficits en la memoria, alteraciones en el proceso de conceptualización, pérdida de la flexibilidad y, en especial, un enlentecimiento general de las actividades, a los que se añaden déficits perceptivos y de las habilidades psicomotoras. Todas estas características determinan una manera peculiar de conducta, distinta a la que las personas manifestaban durante su madurez. Si se compara con ésta, la conducta del anciano ofrece un aspecto deteriorado, en distintas gradaciones, que, en sus casos extremos, pueden incluirse en lo que clínicamente conocemos como demencia (Costa-Molinari, Peña-Casanova y Ros, 1991). Los cambios más significativos en la vejez vienen recogidos en la tabla 1.3. Todo este declinar con frecuencia lleva al anciano a un estado amotivacional y depresivo que pone más de manifiesto las limitaciones cognitivas (Franco, 1998).

Quizás sea oportuno, antes de proseguir, realizar una breve aproximación a la relación entre envejecimiento y función mental. De una forma simple, podríamos decir que la función mental es el resultado de la **inteligencia y la cognición**.

Siempre que se aborde el tema del deterioro cognitivo hay que hacer una referencia a la inteligencia, entendida como una agrupación de capacidades cognitivas superiores (Marcos et al., 1994).

**TABLA 1.3. Cambios psicológicos en la senilidad**

- Mayor número de quejas somáticas (depresión enmascarada).
- Reducción de habilidades generales.
- Enlentecimiento de la velocidad psicomotriz.
- Dificultades de adaptación.
- Relativa conservación de las aptitudes verbales.
- Déficit mnésico y recuperación de conocimientos.
- Aumento del tiempo de reacción.
- Mayor rigidez.
- Disminución de la motivación para el aprendizaje.
- Disminución de los rendimientos generales en el test de inteligencia.
- Disminución del razonamiento aritmético.
- Peor pensamiento lógico-abstracto y abstracción.
- Disminución en el aprendizaje o memoria de fijación.
- Alteraciones sensoriales.

Durante años se ha discutido qué es la inteligencia. Así, Terman la describió como *capacidad para el pensamiento abstracto*, mientras que Thorndike decía que era la *capacidad de aprendizaje*. Actualmente se está de acuerdo en definir *la inteligencia como una suma de capacidades para adaptarse al medio de manera efectiva*. Suelen describirse dos tipos de inteligencia, la *fluida y la cristalizada* (Catell, 1963). La primera, independientemente de la cultura, es la que se pierde con el transcurso de los años, es decir, la capacidad de percibir, procesar y responder a los estímulos del entorno; mientras que la segunda, culturalmente mediatizada, analiza las situaciones presentes a partir de experiencias previas, se mantiene hasta edades avanzadas. Ambas intervienen juntas en los procesos de razonamiento lógico, comprensión semántica y pensamiento abstracto. La cognición es la utilización de la inteligencia. Cuando se hace referencia a los procesos cognitivos nos referimos a aquellos que sirven para captar, procesar y almacenar la información, abarcando procesos como memoria, lenguaje, atención, funcionalidad o velocidad y otros. Desde el punto de vista del deterioro, la inteligencia cristalizada crece a lo largo de la vida durante más tiempo que la fluida y comienza a afectarse más tarde (Marcos et al., 1994). Así la inteligencia fluida crece hasta los 20-25 años y comienza su deterioro a partir de los 30, mientras que la cristalizada se incrementa hasta los 50 y es con el envejecimiento cuando se hace más patente su declinar.

Como se ve, el rendimiento intelectual de un sujeto es fruto de una estructura multifactorial compleja, siendo más fácil medir la conducta inteligente que la capacidad intelectual. La capacidad intelectual descansa sobre factores como personalidad, rasgos de aptitud (memoria, aptitud numérica, espacial y verbal, velocidad de percepción y razonamiento inductivo), pensamiento o capacidad para el manejo de símbolos y creatividad. El deterioro fisiológico presente en la vejez se puede evaluar, pero debido a la dificultad de realizar mediciones en la capacidad intelectual del anciano (tests psicométricos de inteligencia), es preferible acceder a la valoración de su nivel cognitivo. Es decir, que en los ancianos puede interesar conocer más los mecanismos de procesamiento de la información (procesos cognitivos) que el rendimiento intelectual para la resolución de tareas.

### 1.3. El síndrome demencial

A principios de siglo ya se definía la demencia como un estado de deterioro intelectual crónico debido a lesiones específicas cerebrales. Kraepelin, en 1903, ya diferenció la demencia senil pura de la demencia arteriosclerótica (Kraepelin, 1910). Posteriormente, se fueron diferenciando procesos demenciales individualizados como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, etc.

En 1955 Roth describe la demencia como "*deterioro global en todos los aspectos del funcionamiento mental, incluyendo memoria, intelecto general, atributos emocionales y aspectos distintivos de la personalidad...* El empeoramiento de las funciones mentales superiores ocurre en estado de alerta, en contraste con los pacientes con delirium, confusos" (Roth, 1955). Esta conceptualización de demencia no tiene en cuenta aspectos como la severidad, reversibilidad o etiología del cuadro. Actualmente, la demencia se asocia conceptualmente con un complejo síndrome, de etiología multifactorial y con una amplia constelación de síntomas y signos.

Existe una gran dificultad para concretar de forma concisa y breve, los aspectos necesarios, suficientes y adecuados que determinan el concepto de demencia. Prueba de esta dificultad son los innumerables intentos de conseguir una definición totalmente consensuada de esta entidad. La evolución histórica del concepto de demencia ha sido tratada por diversos autores (Berrios, 1985; Mahendra, 1984), no siendo propósito del autor realizar una revisión del mismo, pero sí establecer una panorámica de las diversas terminologías utilizadas en los estudios sobre la demencia (tabla 1.4), con el fin de ayudar a entender el actual estado de confusión terminológica.

**TABLA 1.4. Terminología utilizada en los estudios epidemiológicos sobre la demencia (Sanjuán y Leal, 1991)**

Síndrome orgánico cerebral	Demencia relacionada con la edad
Psicosis no especificada	Arteriosclerosis senil
Síndrome cerebral crónico	Demencia primaria
Alteración cognitiva	Demencia degenerativa
Psicosis orgánica	Deterioro cognitivo
Senilidad	Síndrome cerebral senil
Demencia	Demencia degenerativa primaria
Demencia senil	Demencia parenquimatosa
Psicosis senil	Demencia vascular
Psicosis vascular y senil	Psicosis arteriosclerótica
Psicosis por edad	

La demencia ha sido definida como un síndrome adquirido, producido por una patología orgánica que, en un paciente sin alteraciones del nivel de conciencia, ocasiona un deterioro persistente de varias funciones mentales superiores provocando una incapacidad funcional en el ámbito social y/o laboral (Ribera, Gil y Barquero, 1995). Esta alteración de funciones se refleja al menos en tres áreas de actividad mental de las siguientes: memoria, lenguaje, función espacial, personalidad, abstracción y razonamiento matemático (Cumming y Friend, 1980).

El diagnóstico de demencia es en la actualidad un diagnóstico clínico, reforzado por técnicas psicométricas, de neuroimagen, etc. Los criterios clínicos más utilizados en la actualidad son los de la CIE-10 (O.M.S., 1992 y 1994) (tabla 1.5), la DSM-IV (A.P.A., 1994) (tabla 1.6), o los de la NINCDS/ADRDA (McKhann et al., 1984) (tabla 1.7).

Definiciones como las de la DSM-IV establecen que la severidad del deterioro cognitivo ha de ser suficiente como para interferir en las ocupaciones sociales o profesionales. Por otra parte, esta conceptualización de la demencia incide, sobre todo en sus inicios, en dos aspectos clínicos fundamentales, como son los trastornos de la memoria y los trastornos del razonamiento y juicio, es decir, incide en aspectos cognitivos abstractos complejos y sintéticos, frente a la focalización de las llamadas instrumentalidades: lenguaje, praxias, gnosias (Donnet, Foncien y Habib, 1991). Sin embargo, tampoco estos criterios están exentos de críticas. Algunos autores sugieren que los criterios DSM son categóricos más que dimensionales y que no establecen lí-

**TABLA 1.5. Criterios diagnósticos de demencia según la CIE-10**  
(O.M.S., 1992)

- G1. **Presencia de demencia** de un determinado nivel de gravedad basada en:
- 1) Deterioro de la memoria objetivable: incapacidad de aprender nueva información o de recordar la previamente aprendida, incluyendo material verbal y no verbal.
  - 2) Déficit de la capacidad intelectual, caracterizado por un deterioro del pensamiento y de la capacidad de procesar información.
- G2. **Ausencia de obnubilación de la conciencia** .
- G3. **Deterioro del control emocional, motivación o un cambio del comportamiento social** :
- 1) Labilidad emocional.
  - 2) Irritabilidad.
  - 3) Apatía.
  - 4) Embrutecimiento del comportamiento social.
- G4. Para que el diagnóstico sea seguro, el criterio G1 debe estar claramente **presente durante al menos seis meses** .

**TABLA 1.6. Criterios diagnósticos de demencia según la DSM-IV**  
(A.P.A., 1994)

- A) **Desarrollo de un déficit cognitivo múltiple caracterizado por:**
1. Deterioro de memoria (incapacidad de aprender nueva información o de recordar la previamente aprendida) y,
  2. Uno o más de los siguientes trastornos cognitivos:
    - a) Afasia.
    - b) Apraxia.
    - c) Agnosia.
    - d) Alteración de funciones superiores (contenido del pensamiento, abstracción, cálculo, juicio).
- B) Los síntomas anteriores provocan un **deterioro significativo en la relación social y/o laboral y representan un cambio importante respecto del nivel funcional previo**.
- C) El curso se caracteriza por un **inicio gradual y un declinar cognoscitivo continuo** .
- D) Los déficits cognoscitivos **no deben ser secundarios a otros trastornos** .
- E) El deterioro **no se explica exclusivamente por un cuadro confusional** .
- F) **Ningún otro trastorno axial** podría explicar mejor las características del enfermo.

**TABLA 1.7. Criterios NINCDS-ADRDA de enfermedad de Alzheimer**  
(McKhann *et al.*, 1994)

<p><b>A) Enfermedad de Alzheimer probable:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Presencia de demencia establecida por un cuestionario estándar de estado mental y confirmada con marcadores neuropsicológicos.</li><li>2. Hay déficits en dos o más áreas.</li><li>3. Hay un deterioro progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas.</li><li>4. No hay trastorno de conciencia (delirium).</li><li>5. El inicio de la enfermedad ocurre entre los 40 y 90 años de edad.</li><li>6. No hay una enfermedad sistémica o cerebral que justifique el deterioro progresivo del estado mental.</li><li>7. El diagnóstico de enfermedad de Alzheimer se apoya en los siguientes parámetros:<ol style="list-style-type: none"><li>a) Deterioro progresivo del lenguaje (afasia), habilidad motora (apraxia) y reconocimiento perceptivo (agnosia).</li><li>b) Alteración de patrones de conducta e incapacidad para realizar tareas cotidianas.</li><li>c) Historia familiar de trastornos similares, sobre todo si hay confirmación neuropatológica de enfermedad de Alzheimer.</li><li>d) Pruebas de laboratorio:<ol style="list-style-type: none"><li>I. Punción lumbar (LCR) normal.</li><li>II. Enlentecimiento inespecífico del EEG o patrón dentro de límites normales.</li><li>III. Atrofia cerebral progresiva seriada e hipometabolismo cerebral destacables con técnicas de neuroimagen.</li></ol></li></ol></li><li>8. El diagnóstico de enfermedad de Alzheimer se hace improbable con los siguientes parámetros:<ol style="list-style-type: none"><li>a) Comienzo súbito.</li><li>b) Hallazgos focales motores precoces (crisis, parestias, trastornos de la marcha).</li></ol></li></ol> <p><b>B) Enfermedad de Alzheimer posible:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Hay variaciones en el inicio, presentación y curso clínico de una enfermedad demenciante, que es inusual en la enfermedad de Alzheimer, pero para la cual no hay explicación alternativa (diagnóstico de exclusión).</li><li>2. Hay un trastorno sistémico secundario o una enfermedad cerebral capaz de producir un síndrome de demencia que no es considerado como causa primaria de demencia en el caso del enfermo.</li><li>3. Existe un déficit gradual progresivo de las funciones cognitivas.</li></ol> <p><b>C) Enfermedad de Alzheimer definitiva:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. El paciente reúne los criterios clínicos de enfermedad de Alzheimer probable.</li><li>2. Hay evidencias histopatológicas (biopsia/autopsia) compatibles con enfermedad de Alzheimer.</li></ol>
---

mites adecuados para los posibles déficits, dando lugar a distintas interpretaciones según el examinador (Jorm y Henderson, 1985).

Por tanto, se observa que no existe una definición totalmente satisfactoria y universalmente aceptada del síndrome demencial. No obstante, la necesidad de usar un mismo lenguaje por parte de los profesionales ha hecho que se acepten como válidas las especificidades diagnósticas de criterios como los de la CIE 10 (1992) o el DSM-IV (1994), y sobre todo los de la NINCDS/ADRDA (McKhan et al., 1984), para la enfermedad de Alzheimer.

Si, como hemos visto, la definición sindrómica de demencia conlleva dificultades, el diagnóstico y la filiación etiológica de cada tipo de demencia tampoco es tarea sencilla. No obstante, establecer la etiología de un cuadro demencial es de suma importancia, ya que un porcentaje importante de los mismos se deben a causas potencialmente curables o, cuanto menos, tratables (Boada, 1994; Philpot y Burns, 1989). Como en cualquier patología, el primer método diagnóstico es la obtención de una historia clínica detallada y fiable, tanto del propio paciente como de sus familiares, intentando precisar la forma de comienzo y evolución de los síntomas (Ribera et al., 1995).

El diagnóstico formal de demencia requiere un deterioro generalizado, persistente y sin alteración concomitante del estado de conciencia, de las funciones cognitivas, en un grado tal que resulte incompatible con la eficiencia habitual en el comportamiento social, el cuidado personal o la realización de las rutinas bien conocidas. Aunque las disfunciones cognitivas propias de la demencia incluyen alteraciones en las capacidades de orientación, juicio crítico y resolución de problemas, la dismemoria progresiva puede, probablemente, considerarse la alteración más temprana, llamativa y característica de este síndrome (González de Rivera, Montemayor y Rodríguez-Pulido, 1991). No obstante, las frecuentes quejas subjetivas del anciano en relación a la memoria puede conducir en estudios iniciales a diagnosticar falsos positivos.

Suele manifestarse (sobre todo la enfermedad de Alzheimer) como un trastorno de memoria larvado, a veces muy difícil de detectar en sus comienzos. La familia suele describirlo como dificultad para recordar qué ha hecho con objetos de uso habitual y con constante repetición de preguntas (pregunta varias veces la fecha, la hora, etc.).

De forma progresiva y también insidiosa se van añadiendo otras alteraciones de funciones cognitivas, habitualmente la siguiente en aparecer es un trastorno para

la nominación, que puede ser difícil de valorar en la historia si no se busca expresamente, ya que las familias con frecuencia lo refieren como trastorno de memoria (no recuerda el nombre de las cosas). El cálculo y la aritmética también se afectan de forma progresiva, y los pacientes tienen dificultad para realizar cálculos simples (tiempos, distancias), manejo del dinero y por último abandonan el manejo de su situación financiera.

Junto a estos síntomas aparecen trastornos de la orientación visuo-espacial y, posteriormente, otras alteraciones de la esfera de la orientación. Progresivamente llegan a completar un cuadro afaso-apraxo-agnósico.

La sistematización diagnóstica en la demencia se verá completada por una exploración clínica, neuropsicológica, analítica, genética, neurofisiológica y de neuroimagen. Sin embargo, una de las mayores dificultades que se plantean en el diagnóstico de pacientes con posibles cuadros demenciales consiste en poder diferenciar entre los déficits cognitivos propios del envejecimiento, las alteraciones de la memoria asociadas con la edad u "olvidos benignos" y los déficits que estarían indicando la instauración de un proceso degenerativo progresivo (Jodar, 1995). Por ello, es conveniente analizar las características que configurarían un cuadro de demencia leve, desarrollando, en otros apartados, los restantes aspectos mencionados.

Algunas de las posibles causas que dificultarían el poder identificar una demencia leve serían (Jodar, 1994):

1. Los déficits cognitivos que presentan estos pacientes pueden pasar fácilmente desapercibidos a lo largo de la entrevista.
2. La familia puede, en un intento de proteger al paciente, restar importancia a los cambios conductuales o cognitivos aludiendo a "lo propio de la edad" y no considerar necesaria la consulta médica.
3. La presencia de síntomas depresivos, en las fases iniciales de algunos pacientes, enmascara la instauración de un deterioro cognitivo mayor. Posteriormente, y en el seguimiento, se podrá confirmar que no se trata de un trastorno depresivo sino de un deterioro cognitivo progresivo.
4. El paciente puede desenvolverse todavía en las actividades de la vida diaria.

Solamente observando la evolución de estos pacientes, a través del tiempo, podemos asegurarnos si los déficits inicialmente observados siguen un curso progre-

sivo o no. No obstante, y a modo de orientación, se podrían señalar algunas de las características que nos harían sospechar la presencia de un cuadro de demencia leve (Jodar, 1995).

1. Déficit de memoria, del que el paciente no suele tener quejas subjetivas.
2. Cambios emocionales y de personalidad entre los que destacan irritabilidad y ansiedad. La persona pierde la iniciativa, el interés por las cosas, mostrándose apático.
3. Episodios ocasionales de desorientación en tiempo y espacio.
4. Evidencia de dificultades en el rendimiento laboral o en las actividades que está desarrollando. Suelen ser los compañeros los que observan dichas dificultades, normalmente no aceptadas por el paciente.
5. La exploración neuropsicológica muestra signos leves de disfunción que afectan sobre todo a:
  - *La memoria reciente, aunque pueden detectarse errores en la memoria remota.*
  - *La capacidad para expresar y comprender ideas complejas.*
  - *La capacidad para el razonamiento abstracto.*
  - *Las habilidades visuo-motoras integrativas, sobre todo la habilidad constructiva.*
  - *Pueden observarse ocasionales errores de tipo afasia-apraxo-agnósico, que en ningún caso se observan en el envejecimiento "normal", ni en el déficit de memoria benigno.*

#### **1.4. Funciones cognitivas en el anciano**

Por otra parte y, como ya se ha comentado, los síntomas de las demencias en las personas de edad, y especialmente en sus fases iniciales, se superponen e interactúan en el tiempo con las manifestaciones propias del envejecimiento (Peña-Casanova, Del Ser y Bertrán, 1994). Además, diversos condicionantes individuales como el sexo, nivel socioeconómico, escolaridad, personalidad, motivación, estado general de salud, estilos cognitivos, modo de vida, etc., desempeñan un impacto variable en los rendimientos neuropsicológicos del anciano (Benton y Sivan, 1984; Peña-Casanova et al., 1994).

Además, en el proceso de envejecimiento es frecuente la aparición de modificaciones intelectuales y del humor similares al inicio de un cuadro demencial,

como la disminución de la curiosidad, de la memoria y del aprendizaje, desatención, trastornos del sueño, tendencia al ensimismamiento y mala adaptación a la soledad, entre otros. Por ello, es importante establecer la normalidad neuropsicológica de las personas ancianas, ya que constituyen un grupo muy diverso influido por factores biológicos, psicosociales y médicos, lo que determina una heterogeneidad en los perfiles cognitivos de los ancianos normales (Boada et al., 1988; Boada y Tárraga, 1996; Jodar, 1994; Valdois, Ska y Poissant, 1994; Valdois y Joannette, 1991).

Nuevamente insistimos en que un punto relevante que se presenta en la práctica diaria sería establecer la frontera entre los trastornos de memoria asociados al envejecimiento y los iniciales de una demencia degenerativa (tabla 1.8). Christensen y Jorm (1992) destacan que cuando el anciano hace quejas subjetivas de su pérdida de memoria y muestra dificultades de recuerdo sólo en las pruebas en las que se introducen distractores o una intervención se trata de trastornos benignos.

**TABLA 1.8. Trastornos de la memoria en los ancianos**  
(Bermejo *et al.*, 1993)

<p><b>1) Alteraciones "fisiológicas" de la memoria:</b> – Leves y sin relevancia clínica.</p> <p><b>2) Alteraciones aisladas y aparentes de memoria:</b> – Olvido benigno de la senescencia. – Trastornos de memoria asociados al envejecimiento. Age Associated Memory Impairment (AAMI).</p> <p><b>3) Trastornos de memoria asociados a otras enfermedades:</b> — Depresión. — Síndrome cerebral orgánico: • Alzheimer. • Demencia vascular. • Otras demencias.</p>
---

Aproximadamente entre el 25 y el 50% de las personas con más de 60 años, presentan una disminución de su capacidad de memoria (Guillén et al., 1995). Pero el envejecimiento no afecta de manera homogénea los diferentes tipos de memoria: la memoria a largo plazo es la que se deteriora más precozmente, sobre todo la

memoria episódica, es decir, reconocer o recordar cosas vistas (tabla 1.9), por contra la memoria remota es la que mejor se mantiene. La afectación de la memoria semántica tiene gran interés semiológico porque se mantiene de manera significativa en el envejecimiento, mientras que se altera en los pacientes con demencia.

**TABLA 1.9. Efectos del envejecimiento en la memoria**  
(Guillén *et al.*, 1995)

TIPOS DE MEMORIA	EFFECTOS DEL ENVEJECIMIENTO
Memoria de fijación inmediata	=
Memoria a corto plazo	= o ↓
Memoria a largo plazo:	
Memoria episódica	↓
Memoria semántica	=
Memoria de procedimiento	=

Con respecto al **proceso de memorización**, el envejecimiento afecta alguno de sus componentes (Guillén *et al.*, 1995). Así, el anciano:

- *Necesita más tiempo para procesar la información, es decir, seleccionarla antes de almacenarla.*
- *Necesita más tiempo para codificarla, sobre todo cuando la información es abstracta o auditiva.*
- *Utiliza peor la estrategias mnemotécnicas.*
- *Pierde la capacidad de asociar imagen-palabra.*

Consideraremos, para finalizar este breve análisis de los cambios de los déficits cognitivos que se producen con el proceso de envejecimiento, las modificaciones que se objetivan en algunas otras funciones diferentes de la memoria (Guillén *et al.*, 1995):

1. **Atención:** No existe una evidencia sólida de su deterioro, en sus aspectos generales, con la edad. No obstante, la disminución de la motivación hace que disminuyan sus capacidades. También se ha establecido la existencia de un alargamiento en el tiempo de reacción (Lázaro y Quinet, 1994).
2. **Lenguaje:** Se evidencia un deterioro en el "conocimiento semántico" o "disnomia", que suele aparecer a partir de los 70 años. El resto de los compo-

entes del lenguaje se encuentra básicamente conservado durante el envejecimiento.

3. **Inteligencia:** Se observa un descenso paulatino en la inteligencia global a partir de los 60 años, produciéndose una disminución brusca de la misma a partir de 70-75 años. Ya se ha comentado anteriormente las diferencias entre inteligencia fluida y cristalizada. La inteligencia cristalizada se refiere a las funciones intelectuales estables (vocabulario, comprensión, similitudes), y no se modifica con la edad hasta pasados los 70 años. La inteligencia fluida se suele deteriorar más precozmente, y se refiere a aspectos como la aritmética, comprensión de figuras y de información compleja, habilidades visoespaciales constructivas y de identificación, capacidad de abstracción y conceptualización. Destaca el empeoramiento en el pensamiento lógico-abstracto y la capacidad para categorizar y abstracción. También se dificulta el razonamiento aritmético.
4. **Psicomotricidad:** Enlentecimiento generalizado para iniciar y proseguir acciones. Mayor rigidez. Todo ello le lleva a una disminución significativa de habilidades.

De todo lo expuesto anteriormente, se podría concluir que existe una gran heterogeneidad, en su presencia y su desarrollo en el tiempo, de las modificaciones que se producen en las funciones cognitivas al envejecer. No obstante, constituyen aspectos importantes ya que afectan en gran medida a la autonomía personal y social del anciano. Los principales déficits y la edad a que suelen empezar a manifestarse se resumen en la tabla 1.10.

**TABLA 1.10. Déficits cognitivos y envejecimiento**  
(Guillén *et al.*, 1995)

<b>55 años</b>	Memoria a largo plazo. Dificultad para recordar mucho material a largo plazo.
<b>65 años</b>	Tareas constructivas. Tareas simultáneas. Aspectos de la inteligencia manipulativa (inteligencia fluida).
<b>75 años</b>	Abstracción. Disnomia.

## 2. ALTERACIONES MNÉSICAS ASOCIADAS A LA EDAD (AMAE)

Las alteraciones mnésicas asociadas a la edad suelen presentarse como un trastorno de la memoria para hechos recientes, cuyas manifestaciones clínicas varían desde los olvidos transitorios meramente subjetivos, hasta un trastorno más grave de la capacidad de recordar en la zona fronteriza de la demencia (Coria y Moreno, 1997). Este trastorno dependiente de la edad fue descrito por primera vez por Crook y se le ha denominado de distintas formas, tales como *olvidos seniles* (Kral, 1962), *Alteración Mnésica Edad Dependiente (AMED) –Age-Associate Memory Impairments (AAMI)–* (Crook, Bartus y Ferris, 1986; Reisberg, Ferris y Franssen, 1986), *deterioro cognitivo leve* (Flicker, Ferris y Reisberg, 1991) o *síndrome amnésico del anciano* (Coria, Pérez y Uribe, 1994). Esta multiplicidad terminológica refleja la incertidumbre etiopatogénica y nosológica, así como la heterogeneidad clínica y etiológica de estos trastornos (Coria, et al., 1993). Algunos autores separan incluso estos conceptos y, por ejemplo, asignan al olvido senil benigno los clásicos despistes puntuales de un hecho si bien los aspectos generales son bien recordados (Lázaro y Quinet, 1994). No obstante, hasta que dispongamos de estudios clínicos, patológicos y moleculares que permitan su clarificación, la terminología antes mencionada se puede utilizar para describir distintas situaciones clínicas y evolutivas relacionadas con la función intelectual del anciano.

Hay que tener en cuenta, a modo de orientación, que las alteraciones de memoria asociadas a la edad engloban aquellas pérdidas de memoria a corto plazo en ancianos, por lo demás sanos, que se sitúan en las mediciones psicométricas a una desviación estándar por debajo de la media de la población joven, y que presentan quejas como las de no recordar nombres, fechas u otros acontecimientos (Coria et al., 1993; Crook et al., 1986). Sin embargo, y como se ha referido, algunos autores diferencian dos tipos clínicos dentro de los trastornos de memoria del anciano (Coria, 1994).

Es el caso de lo que Kral (1962) definió como los olvidos benignos del anciano, y que se caracterizaría por quejas repetidas e intensas de fallos en la memoria u olvidos frecuentes (nombres de personas conocidas, listas de objetos, hechos recientes), que aparecen de forma fluctuante y en relación con los cambios de humor (Bolla, Lindgren, Bonaccorsy y Bleecker, 1991). Frente al otro tipo clínico que se correspondería con los olvidos seniles malignos (Kral, 1962), el deterioro cognitivo leve (Flicker, Ferris y Reisberg, 1991) o el síndrome amnésico del anciano (Coria,

1994), distinguiéndose en él tres grupos de pacientes según su evolución y respuesta terapéutica. La diferencia clínica fundamental entre ambos tipos clínicos consiste en la ausencia, en los olvidos benignos del anciano, y la presencia, en el síndrome amnésico del anciano, de alteraciones objetivas de la memoria reciente.

Estos trastornos objetivos de la memoria no alcanzarían, en ningún caso, la intensidad necesaria para considerarlos un estado de demencia según los criterios DSM-IV (A.P.A., 1994) o CIE 10 (O.M.S., 1992). Con el fin de clarificar el diagnóstico del síndrome amnésico del anciano, facilitando así la investigación básica y clínica, se han establecido unos criterios clínicos y neuropsicológicos para su diagnóstico (tabla 1.11). Sin embargo, es importante poderlos diagnosticar a tiempo ya que con entrenamiento cerebral se puede frenar el deterioro progresivo (Lázaro, 1994).

**TABLA 1.11. Criterios diagnósticos del síndrome amnésico del anciano**  
(Modificado de Coria, 1994)

**Criterios de inclusión:**

Olvidos frecuentes de hechos y sucesos de la vida diaria, que comenzaron en un momento definido de la vida, nunca antes de los 50 años.

El trastorno debe durar al menos seis meses y tener un curso progresivo o fluctuante.

Olvidos importantes son definidos operativamente como una puntuación de dos o más subtests de quejas de memoria de la escala de demencia (Kral, 1962).

Evidencia de un trastorno objetivo de la memoria reciente, definido como una puntuación de 26 o menos en el MEC o de 34 o menos en el EME (Jorm, 1990; Gómez de Caso et al., 1994), siempre y cuando al menos dos de los cuatro fallos en el primero, o de cuatro de los cinco fallos del segundo, correspondan a los subtests de recuerdo diferido (Bolla et al., 1991).

**Criterios de exclusión:**

Evidencia de demencia, según los criterios del DSM-IV, o una puntuación  $\leq$  en el MEC o una puntuación  $\geq$  en la escala de demencia.

Evidencia de un trastorno afectivo mayor, según los criterios del DSM-IV.

Evidencia de cualquier otra enfermedad médica o psiquiátrica, incluyendo el uso crónico de fármacos psicotropos, capaz de producir alteraciones mentales.

### 3. DETERIORO COGNITIVO EN ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

No es el objetivo de este capítulo realizar un análisis exhaustivo y pormenorizado de las funciones cognitivas en el importante elenco de enfermedades degenerativas del sistema nervioso central, por lo que se analizarán, solamente, las principales entidades clínico-etiológicas relacionadas con los trastornos degenerativos. No obstante, y antes de realizar el análisis de las mismas, conviene revisar los conceptos, ya clásicos, de demencia cortical y subcortical, por sus implicaciones neuropsicológicas.

Con los trabajos de Roth, Tomlinson y Blessed (1966), en donde demostraron la existencia de una correlación directa entre la gravedad del deterioro intelectual y la presencia de placas seniles y marañas neurofibrilares en la corteza cerebral de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, se consideró que el síndrome demencial era debido a una alteración de las neuronas corticales: **demencia cortical**. El término **demencia subcortical** fue utilizado para referirse a las alteraciones mentales que aparecían en la enfermedad de Huntington (McHugh y Folstein, 1975), o para aplicarlo al deterioro intelectual de la parálisis supranuclear progresiva (Albert, Feldman y Willis, 1974) o de la enfermedad de Parkinson (Marsden, 1978).

Desde estas primeras investigaciones, se habla de dos modelos principales de deterioro neuropsicológico dentro de las demencias (Gil, 1991):

1. Un **modelo cortical**, con declinación intelectual, que incluye pérdidas de capacidades tales como el lenguaje, aprendizaje, percepción, cálculo y praxias, manifestadas por afasia, amnesia, agnosia, acalculia y apraxia. Son ejemplos de demencias corticales la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Pick, entre otras.
2. Un **modelo subcortical**, resultante de los trastornos de funciones como motivación, humor, atención y arousal, evidenciado por enlentecimiento psicomotor, deterioro de la memoria, trastornos de la afectividad y emocionales, y dificultades en la estrategia de formulación y resolución de problemas. Son ejemplos de demencias subcorticales la enfermedad de Huntington, la parálisis supranuclear progresiva, la enfermedad de Parkinson, las degeneraciones espinocerebelosas o las demencias vasculares, entre otras.

Una definición operativa de la demencia subcortical fue establecida por Freedman y Albert (1985), y podría sintetizarse en tres premisas:

- Pérdida de memoria.
- Ausencia de afasias, apraxias y agnosias.
- Alteración de las funciones de los lóbulos frontales.

Por otra parte, Olivella y Muntada (1996) nos muestran cuáles son las alteraciones neuropsicológicas propias del síndrome frontal:

- Planificación y secuenciación ordenada de conductas complejas.
- Capacidad para atender a distintos procesos simultáneamente y de cambiar el foco de atención preferente de forma flexible.
- Capacidad para captar el punto esencial y el contexto de una situación compleja dada.
- Capacidad para resistir a distracciones e ingerencias.
- Capacidad para seguir instrucciones escalonadas y dirigidas a obtener un objetivo final.
- Inhibición de la tendencia a responder de modo inmediato a un estímulo.
- Capacidad para mantener una conducta sostenida, sin caer en la perseveración.

En contraposición, las demencias de tipo cortical se caracterizan por signos afaso-apraxo-agnósicos, importantes alteraciones mnésicas y ausencia de síntomas extrapiramidales. Las diferencias más importantes entre ambos tipos de demencia están recogidas en la tabla 1.12.

**TABLA 1.12. Diferencias más destacables entre la demencia cortical y la subcortical (Cumings y Benson, 1984)**

Áreas	Demencia Subcortical	Demencia cortical
<b>Motricidad</b>		
Marcha	Alterada	Normal
Postura	Alterada	Normal
Movimiento	Alterada	Normal
Velocidad	Alterada	Normal
Habla	Disartria	Normal
<b>Lenguaje</b>	Normal	Afasia
<b>Memoria</b>	Forgfulness	Amnesia
<b>Otras funciones cognitivas</b>	Reducidas	Alteradas
<b>Metabolismo</b>	Hiposubcortical	Hipocortical
<b>Neurotransmisores</b>	GABA	ACTH

Sin embargo, esta diferenciación sindrómica entre demencia cortical y subcortical, no se ha visto corroborada a nivel topográfico, ya que se han encontrado alteraciones histopatológicas corticales y subcorticales en ambos tipos de demencias (Alom, 1987). Pese a estas limitaciones, la investigación neuropsicológica debe responder al reto de la probable existencia de dos modos diferentes, aunque solapados, de sufrir demencia (Franch, López y Soto, 1991).

## **4. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

La enfermedad de Alzheimer (EA), que recibe el nombre del médico alemán que la diagnosticó por primera vez en 1907 al estudiar el cerebro de una mujer de 65 años, consiste en una degeneración irreversible e incurable del cerebro que produce pérdida de la memoria, desorientación y, en algunas ocasiones, alteraciones de la personalidad.

La pérdida total de independencia de los pacientes conlleva, a su vez, problemas físicos graves como la incontinencia, las úlceras por decúbito y la interrupción de la alimentación, lo que termina por provocar la muerte en unas condiciones particularmente difíciles de sobrellevar por las personas que acompañan al paciente. La EA es la más común e importante de las enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso central y se caracteriza, básicamente, por un cuadro demencial (Rocca, Amaducci y Schoenberger, 1986). Esto contrasta con las primeras descripciones de Alzheimer, que cuando las describió apenas tuvo repercusión, debido sobre todo a la baja atención que en la época se prestaba a la geriatría (Lázaro, 1994).

Los conocimientos sobre los patrones neuropsicológicos en la enfermedad de Alzheimer se basan en datos retrospectivos referidos por el paciente o sus familiares, o bien a través de estudios sobre la prevalencia en determinadas poblaciones, así como estudios de seguimiento de la enfermedad de Alzheimer familiar (Peña-Casanova y Meza, 1995). Además, hay que considerar que se puede encontrar más de un patrón cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, lo cual puede ayudar a comprender la heterogeneidad clínica y genética de la misma: de inicio temprano, de inicio tardío, familiar, etc. (Henderson y Buckwalter, 1994; Masur, Sliwinski, Lipton, Blow y Crystal, 1994; Newman, Warrington, Kennedy y Rossor, 1994).

A la hora de intentar definir el patrón "típico" cognitivo en la EA hay que tener en cuenta dos cuestiones importantes. La primera hace referencia al hecho de que la

EA se va a presentar normalmente en personas ancianas con trastornos neurosensoriales y neuropsicológicos propios de la edad con los que se va a implicar (Peña-Casanova, 1995). La segunda es la heterogeneidad del patrón cognitivo que se observa en la EA y que puede depender de múltiples factores como cualquier enfermedad somática (Valdois y Joannette, 1991; Valdois et al., 1994).

El patrón clínico característico de la fases tempranas de la EA se asienta en los trastornos de memoria (Buschke y Fuld, 1974; Miller, 1979) y en déficits cognitivos muy sutiles, difíciles de diferenciar del envejecimiento normal (Valdois y Joannette, 1991; Moss y Albert, 1992). Se ha encontrado, inicialmente, un déficit moderado de la memoria verbal con un deterioro global leve y, posteriormente, un deterioro progresivo de la memoria visual y discreta declinación de las habilidades perceptivas y espaciales (Newman et al., 1994).

Con la progresión de la enfermedad se van presentando trastornos nominativos, de la lectura, de la escritura y de la praxis gestual (Peña-Casanova y Bertrán-Serra, 1993). En fases avanzadas el cuadro demencial es más severo, abarcando todas las áreas cognitivas e interfiriendo la adaptación a las necesidades de la vida diaria. La tabla 1.13 muestra aquellas áreas cognitivas más frecuentemente afectadas por la EA, así como el área cerebral presumiblemente implicada.

Salorio, Santiuste y Barcia (1996), siguiendo el modelo propuesto por Ajuriaguerra et al., (1960 y 1970), refieren que lo que caracteriza a las demencias corticales no es que se fracase en determinadas pruebas neuropsicológicas, sino que se produce un fenómeno de desestructuración de las funciones psíquicas a niveles más elementales, siguiendo un recorrido inverso al propuesto por Piaget para explicar el desarrollo intelectual.

En el desarrollo intelectual del niño, según Piaget, se distinguen varios niveles (Phillips, 1972; Piaget, 1975 y 1982): *nivel sensoriomotriz* —dos primeros años de vida— (conductas de tipo reflejo, organización de movimientos, etc.), *nivel preoperatorio* —2 a 7 años— (aparece la función simbólica, comienza la interiorización, el lenguaje, el juego simbólico, la imagen mental concebida como una imitación interiorizada, etc.), *nivel de operaciones concretas* —7 o 8 años a 11 o 12 años— (operaciones simples, se adquieren conceptos de clasificaciones, series, concepto de las perspectivas, etc.), y *nivel de operaciones formales* —adulto— (capacidad de abstracción, de conceptualización, etc.).

**TABLA 1.13. Alteraciones neuropsicológicas según su topografía cerebral en la enfermedad de Alzheimer (Junqué y Jurado, 1994)**

<p><b>Parietal derecho</b></p> <p>Desorientación espacial. Apraxia del vestirse. Apraxia constructiva. Déficit de razonamiento visoespacial.</p>	<p><b>Parietal izquierdo</b></p> <p>Desorientación derecha-izquierda. Apraxia ideomotriz e ideatoria. Acalculia. Agrafía. Déficit de razonamiento abstracto verbal.</p>
<p><b>Temporal derecho</b></p> <p>Desintegración perceptiva.</p>	<p><b>Temporal izquierdo</b></p> <p>Anomia. Dificultades de comprensión. Acalculia. Dispragmatismo.</p>
<p><b>Frontal</b></p> <p>Baja fluencia. Dificultades en el cálculo mental. Cambios en el comportamiento social. Adinamia.</p>	
<p><b>Sistema límbico</b></p> <p>Alteraciones de la memoria reciente. Cambios emocionales y del humor. Rasgos psicóticos (delirios, paranoia, alucinaciones).</p>	

Teniendo en cuenta este modelo, Ajuriaguerra refiere que el demente pasa del nivel de operaciones formales, propio del adulto, al nivel de las operaciones concretas y, finalmente, al nivel preoperatorio. Es decir, se distinguen tres niveles o fases de demenciación en la desestructuración de las funciones psíquicas que se describen en la tabla 1.14.

Por otra parte, algunos autores subdividen los datos neuropsicológicos heterogéneos de la EA en cuatro subgrupos. La forma clásica, con alteraciones concomitantes mnésicas, lingüísticas y visoespaciales. Aquellas formas con ausencia de trastornos del lenguaje y sí con déficits mnésicos y visoespaciales. Un tercer grupo abarcaría las formas en que, además del trastorno de memoria y visoespacial, existe una gran alteración motora. Y, finalmente, un cuarto grupo lo constituirían las formas de presentación mnésicas aisladas (Boada y Jodar, 1995).

**TABLA 1.14. Desestructuración de las funciones psíquicas en la demencia**  
(Salorio *et al.*, 1996)

<b>FUNCIONES</b>	<b>PRIMER NIVEL</b>	<b>SEGUNDO NIVEL</b>	<b>TERCER NIVEL</b>
<b>LENGUAJE</b>	Defectos en la articulación gramatical.	Conservado el componente fonológico y sintáctico. Pérdida progresiva de la abstracción en el componente léxico. Pobreza de léxico.	Mayor pobreza, girando en torno a una idea que no se desarrolla ni se liga a otras.
<b>MEMORIA</b>	Debilidad en la fijación: olvidos, citas, fechas...	Reducción de la memorización. Comienza a ser deficitaria la evocación.	Muy defectuosa. El paciente está perdido en el tiempo y el espacio.
<b>PSICOMOTRICIDAD</b>	Discreta hipertonía opoisionista, que contribuye a la lentitud en la marcha.	Inquietud e hipertonía en extremidades inferiores y cuello, dificultando aún más la movilidad.	Reflejos exaltados, hipertonía generalizada y comportamientos reflejos. Estereotipias gestuales. Alteración del equilibrio y de la marcha.
<b>ESQUEMA CORPORAL</b>	Defectos en la localización de los dedos (dedos 3º y 4º de las manos).	Deficitaria orientación en el espacio corporal. Se reconocen en el espejo pero no aciertan a señalar todas las partes de su cuerpo.	Total alteración del espacio corporal y del espacio exterior. Los objetos reflejados en el espejo son buscados detrás de él. Más tarde se pierde el interés por el espacio.
<b>PRAXIAS CONSTRUCTIVAS</b>	Ligeros defectos iniciales, sobre todo en los dibujos de perfil.	Defectos en ausencia del modelo (Fig. REY). En presencia de éste se pierden los caracteres tridimensionales (CASA, CUBO). Apraxia	No es posible la construcción de figuras geométricas ni el establecer relaciones entre ellas. Se han perdido las nociones proyectivas y euclidianas. Va apareciendo el fenómeno de la aproximación al modelo y la superposición al modelo.
<b>OPERATIVIDAD</b>	Dificultad para diferenciar la relación peso/ volumen. Correcta valoración por separado.	Mayor disociación peso/ volumen. Pueden estar conservados el peso o el volumen, pero no ambos. Dificultad en el cálculo de tamaños, distancias.	Muy gravemente alterada, aunque se le ayude no es capaz.
<b>ORIENTACIÓN</b>	Cierta desorientación en el tiempo.	Desorientación en tiempo y en espacio.	Total desorientación
<b>PERSONALIDAD</b>	Cambios discretos de conducta y variaciones bruscas del ánimo.	Retraimiento	Agresivos o muy dóciles

## 4.1. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer

Entre los trastornos que con más frecuencia van a dar lugar a un deterioro cognitivo entre la población anciana se encuentra la *enfermedad de Alzheimer* (EA). Según el informe sobre la EA y la prevención de los trastornos de la función cognitiva de las personas de edad avanzada en el año 2000 en Europa habrá ocho millones de personas afectadas por la EA y síndromes análogos (Parlamento Europeo, 1994). Aunque los cuadros demenciales pueden iniciarse en cualquier etapa de la vida adulta, se estima que el 11% de los mayores de 65 años sufre alguna forma de demencia (Katzman, 1976; Mortimer y Schuman, 1981), y de este porcentaje un 50 a 70% puede ser atribuido a demencia tipo Alzheimer (Kettl, 1997; Moss y Albert, 1992).

La EA afecta preferentemente a las personas de más de 65 años —se calcula que la enfermedad afecta al 5% de las personas de esta edad— (Reisberg, Ferris y Franssen, 1986), y su incidencia se duplica por cada período suplementario de cinco años de edad. No obstante, la enfermedad también puede afectar a personas más jóvenes, a partir de los 40 años. La EA suele afectar a la tercera parte de los que alcanzan la edad de 85 años, un dato significativo si se considera el incremento general de la esperanza de vida en los países occidentales, antes descrito. Este aspecto es el que justifica, según Kettl (1997), el que aparentemente la incidencia de la EA se esté incrementando en los últimos años, lo cual se debe únicamente al incremento de la edad en la población.

Los estudios epidemiológicos muestran que su incidencia es igual en ambos sexos, si bien debe considerarse que las mujeres tienen una esperanza de vida más larga que la de los hombres y, por tanto, parecería que hay mayor vulnerabilidad por parte del varón a padecer esta enfermedad o al menos le afecta a edades más tempranas. No existen diferencias geográficas, si bien, como es obvio, afecta particularmente a las sociedades en las que la esperanza de vida es más larga, es decir, a la sociedad occidental.

Para tener una aproximación mayor a la cuantificación del envejecimiento y demencia en Europa en la tabla 1.15 se presentan los datos de la población de más de 60 años en los distintos países de Europa y los enfermos con demencia senil, tanto en los años 1990 como las estimaciones del año 2000. Se comprueba nuevamente la importancia cuantitativa y cualitativa de este problema.

En esta breve aproximación epidemiológica se van a analizar fundamentalmente dos aspectos: la incidencia y prevalencia de la EA y la epidemiología analítica de la

**TABLA 1.15. Poblacion de mas de 60 años y con demencia en Europa: años 1990 y estimacion del 2000**

	Población de más de 60 años. 1990	Enfermos demencia senil 1990	Población estimada de más de 60 años. 2000	Población estimada con demencia. 2000
<b>Bélgica</b>	1.468.400	110.130	1.691.126	126.834
<b>Dinamarca</b>	796.300	59.722	790.851	59.313
<b>Francia</b>	7.843.400	588.255	8.839.728	662.979
<b>Alemania</b>	9.581.400	718.605	10.843.467	813.260
<b>Grecia</b>	1.210.000	90.750	1.667.636	125.070
<b>Irlanda</b>	396.100	29.707	399.741	29.980
<b>Italia</b>	8.311.300	623.347	9.442.529	708.189
<b>Luxemburgo</b>	50.600	3.795	57.895	4.342
<b>Países Bajos</b>	1.896.500	142.237	2.055.178	154.138
<b>Portugal</b>	1.354.500	101.587	1.364.470	102.335
<b>España</b>	5.145.300	385.897	5.877.599	440.819
<b>Reino Unido</b>	8.825.586	661.918	8.940.204	670.515
<b>TOTAL</b>	<b>46.879.386</b>	<b>3.515.950</b>	<b>51.970.424</b>	<b>3.897.774</b>

misma. En el apartado de incidencia y prevalencia, y siguiendo a Rocca (1993), se revisarán de forma conjunta la *frecuencia* de la EA (por sus implicaciones en la organización de servicios, distribución de recursos y planes de salud pública) y la *distribución* de la EA a nivel de edad, sexo y grupo étnico (persona), por áreas geográficas (lugar) y a través del tiempo (tiempo) (por la posibilidad de sugerir hipótesis etiológicas).

En el apartado de epidemiología analítica se revisarán algunos de los factores de riesgo que se han asociado a la EA, por la posibilidad de aportar medidas de intervención preventiva. Algunos aspectos, como los metodológicos, han sido comentados al examinar la epidemiología del deterioro cognitivo en el anciano.

#### 4.1.1. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer

Como se ha comentado en anteriores apartados, existen más estudios de prevalencia que de incidencia en la EA. Las estimaciones sobre la prevalencia de enfermedad de Alzheimer en Europa realizadas por el EURODEM —*Prevalence Research*

*Group*— (Rocca et al., 1991; Rocca y Amaducci, 1991) son del 0,3% en el grupo de edad de 60 a 69 años, 3,1% de los 70 a los 79 años y 10,8% de los 80 a los 89 años. Además, Rorsman, Hagnell y Lanke (1986) mostraron, en Suecia, que la prevalencia de enfermedad de Alzheimer había permanecido estable a lo largo de quince años. Por otra parte, Kay (1991) señala que la tasa de incidencia de la enfermedad de Alzheimer parece multiplicarse por tres cada diez años a partir de los 65 años.

### **1. DIFERENCIAS EN LA DISTRIBUCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER POR EDAD, SEXO Y GRUPO ÉTNICO**

Tanto la incidencia como la prevalencia de la EA van asociadas a la edad, incrementándose ambas con ésta. Esta prevalencia e incidencia ligada a la edad es generalmente mayor en las mujeres que en los hombres (Rocca, 1993), sin evidenciarse diferencias por sexo o nivel racial, si bien se ha detectado una mayor prevalencia en individuos de raza negra que en individuos de raza blanca (Schoenberg et al., 1987b). La pendiente de las curvas de incidencia y prevalencia de la EA en función de la edad y sexo es constante en diferentes países a pesar de las diferencias metodológicas empleadas en los estudios.

### **2. DIFERENCIAS EN LA DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

En general, son escasas las diferencias en la frecuencia de la EA en distintos continentes (Europa, EEUU y Japón) (Rocca et al., 1990). Tanto los estudios europeos como los norteamericanos y japoneses han mostrado prevalencias por edades de similar pendiente y magnitud (Folstein, Folstein y McHugh, 1975; Hasegawa et al., 1986; Rocca y Amaducci, 1991; Rocca et al., 1991), y una magnitud e incremento exponencial con la edad de la tasa de incidencia de la EA constante en los tres continentes (Rocca, 1993).

### **3. DIFERENCIAS EN LA DISTRIBUCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER A LO LARGO DEL TIEMPO**

Parece que la prevalencia de EA mantiene una tendencia estable a lo largo de los años para ambos sexos, quizá con la excepción de un ligero aumento en varones de 80-89 años (Rocca et al., 1991; Rocca y Amaducci, 1991).

En dos estudios longitudinales realizados en Suecia y Estados Unidos se sugiere la ausencia de una tendencia secular en cuanto a la tasa de incidencia de la EA, aunque muestran un ligero descenso de la misma (Kokmen et al., 1988; Rocca et al., 1991; Rocca y Amaducci, 1991; Schoenberg et al., 1987b).

#### **4.1.2. Epidemiología analítica de la enfermedad de Alzheimer**

La finalidad primordial de la epidemiología analítica consiste en el estudio de los factores de riesgo, permitiendo así establecer hipótesis de causalidad, usando metodológicamente para estos fines los estudios de casos-controles y los de cohortes.

En este apartado se realiza una aproximación a aquellos factores de riesgo que han sido relacionados con la posible patogenia de la EA, y están fundamentalmente basados en la información obtenida del reanálisis de los estudios casos-control realizados por el grupo EURODEM (tabla 1.16) (Van Duijn et al., 1991).

##### **1. EDAD Y SEXO**

Un denominador común en los diversos tipos de estudios es el aumento del riesgo de demencia con el incremento en la edad. En cuanto al sexo, no parecen encontrarse diferencias significativas respecto a la incidencia de demencia, si bien algunos autores reflejan una incidencia ligeramente superior en mujeres (Rorsman, Hagnell y Lanke 1986; Yoshitake et al., 1995).

##### **2. FACTORES GÉNETICOS**

La influencia de los factores genéticos en la EA es conocida desde la década de los sesenta, en que se mostraba la agregación familiar de casos de EA, comportándose como una enfermedad hereditaria con un patrón de herencia autosómica dominante (Larsson et al., 1963).

En general, se ha encontrado que antecedentes de demencia en los parientes de primer grado aumenta el riesgo de padecer la misma con un coeficiente multiplicador entre 2 y 5 (Henderson, 1996; Van Duijn et al., 1991).

En la tabla 1.16 se expone el riesgo relativo resultado del metaanálisis realizado por el consorcio EURODEM (Rocca, 1993; Van Duijn et al., 1991). Sin embargo, los estudios de concordancia en gemelos monocigóticos arrojan unas

cifras del 40-50%, mientras que en dicigóticos del 40%, sugiriendo estos datos que no puede ser atribuible a un solo gen autosómico dominante la expresión fenotípica (Rocca, 1993).

**TABLA 1.16. Principales factores de riesgo para la enfermedad de Alzheimer (Estudio EURODEM)**

Posibles factores de riesgo	Riesgo relativo * (límites de confianza)	Comentarios
Historia familiar de demencia	RR = 3.5 (2.6-4.6)	El riesgo disminuye al aumentar la edad de comienzo. El riesgo aumenta al aumentar el número de familiares afectados.
Síndrome de Down Enfermedad de Parkinson	RR = 2.7 (1.2-5.7) RR = 2.4 (1.0-0.8)	Riesgo mayor en casos familiares. Sólo hay dos estudios.
Edad materna > 40 años	RR = 1.7 (1.0-2.9)	Riesgo mayor en mujeres y en casos esporádicos (puede estar también elevado para la edad de 15-19 años).
Traumatismo cerebral (con pérdida de conocimiento)	RR = 1.8 (1.3-2.7)	Riesgo mayor en hombres, en casos esporádicos y en los traumatismos más recientes (<10 años).
Historia de depresión (antes del inicio de la enfermedad de Alzheimer)	RR = 1.8 (1.2-2.9)	Riesgo mayor en casos de inicio tardío. Riesgo similar para episodios recientes y más antiguos.
Historia de hipotiroidismo	RR = 2.3 (1.0-5.4)	
Historia de cefalea o migraña severas	RR = 0.7 (0.5-1.0)	Asociación inversa.
Fumar cigarrillos (alguna vez/nunca)	RR = 0.8 (0.6-1.0)	Asociación inversa. El riesgo disminuye con el mayor número de cigarrillos por día y con el mayor número de cajetillas por año. El riesgo es menor en los casos familiares.

\* En los estudios caso-control el riesgo relativo se estima mediante la "odds-ratio" o razón entre el riesgo de enfermedad en los sujetos con el factor y el riesgo de enfermedad en los sujetos sin el factor

Además, se debe considerar que en los estudios de agregación familiar pueden existir un sesgo de selección, un sesgo de conocimiento en el informador o deberse a factores medioambientales compartidos (Rocca et al., 1991; Rocca y Amaducci, 1991).

Por otra parte, se han encontrado anomalías que determinan la EA familiar en los cromosomas 21, 14 y 1 y probablemente en el 12 (Bermejo, Rivera y Pérez del Molino, 1997; Chartier-Harlin et al., 1994; Van Gool et al., 1995). El cromosoma 21 contiene un gen que codifica la proteína precursora del amilode, mientras que otros genes localizados en el cromosoma 14 y 1 codifican las proteínas presenilina 1 y 2 respectivamente (Goate et al., 1991; Rogaev et al., 1995; Sherrington et al., 1995).

Existe otro marcador de riesgo genético, el gen APO-E del cromosoma 19 (Pericak-Vance et al., 1991; Strittmatter et al., 1993). El alelo E4 se ha relacionado con el desarrollo de formas tardías (familiares, esporádicas), con el deterioro cognitivo en la población general y con otras enfermedades degenerativas (López de Munain, 1997). Por otra parte, algunos autores relacionan la presencia de este alelo de forma sinérgica con lesiones craneoencefálicas (Mayeux y Schupf, 1995), otros lo relacionan de forma antagónica con el hábito tabáquico (Van Duijn et al., 1991) y, finalmente, otros afirman que tiene más utilidad en la investigación que en la clínica (Corder, et al., 1994). Las opiniones de consenso sobre la utilización del genotipo Apo-E en el diagnóstico de la EA vienen recogidas en la tabla 1.17.

**TABLA 1.17. Acuerdo sobre la utilización del genotipo APO-E en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (EA)**

Denominación del genotipo APO-E	Opinión de consenso
<p>Alelo ε 4.</p> <p>Test predictivo en personas asintomáticas.</p> <p>Test diagnóstico en personas con demencia.</p>	<p>Incrementa susceptibilidad para padecer EA (representa un factor de riesgo).</p> <p>NO RECOMENDADO.</p> <p>NO RECOMENDADO DE FORMA AISLADA (Carece de suficiente especificidad y sensibilidad).</p> <p>Sí puede ser adecuado en conjunción con otras pruebas diagnósticas.</p> <p>En caso de efectuarse, debe hacerse proporcionando el conocimiento sobre las posibles implicaciones psicosociales para el paciente y sus familiares.</p> <p>Obtención del consentimiento informado.</p>

### **3. SÍNDROME DE DOWN**

La asociación entre la EA y el síndrome de Down se ha sugerido ya desde los años ochenta (Heston et al., 1991). La presencia de cuadros demenciales en pacientes mayores de 40 años afectados de síndrome de Down, así como la similitud en los hallazgos anatomopatológicos en el mismo y la EA, han contribuido a dicha asociación. Los datos del EURODEM muestran una asociación significativa entre la EA y la historia familiar de síndrome de Down (tabla 1.16).

No obstante, a pesar de existir una relación entre la EA y el síndrome de Down en dimensiones clínicas, neuropatológicas, epidemiológicas o neuroquímicas, la explicación de dicha asociación es todavía desconocida (Rocca, 1993).

### **4. ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Se ha estimado un riesgo relativo de 2.4 para aquellos que al menos tengan un pariente de primer grado afectado de enfermedad de Parkinson (tabla 1.16) (Rocca, 1993).

### **5. EDAD MATERNA**

Sobre la base de cuatro estudios de casos-controles, el grupo EURODEM encontró un riesgo relativo de 1.7 si la edad materna en el momento de la concepción era de 40 años o más, siendo mayor este riesgo en mujeres y en casos esporádicos (tabla 1.16). Se sugiere también que una edad materna temprana puede presentar, igualmente, un mayor riesgo. En cuanto a la edad paterna, aunque se sabe más bien poco, se cree que puede existir una relación semejante (Henderson, 1996).

### **6. TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS**

El reanálisis del consorcio EURODEM sobre once estudios de casos-control muestra un riesgo relativo de 1.8 en traumatismos craneoencefálicos con pérdida de conciencia, siendo mayor el riesgo en varones y casos esporádicos (tabla 1.16). Sin embargo, esta asociación adolece de una cierta falta de especificidad, ya que también está presente en tumores cerebrales o enfermedad de Parkinson (Rocca, 1993).

### **7. ANTECEDENTES MÉDICOS PSIQUIÁTRICOS**

Se ha vinculado el padecimiento de cuadros depresivos con un riesgo mayor de padecer EA (tabla 1.16); encontrándose, además, una agregación familiar de

casos de depresión y demencia (Luchins et al., 1992). Sin embargo, la interpretación de estos resultados no es clara, ya que, en el primer caso, la depresión podría ser un pódromo de la EA; y en el segundo, dicha asociación familiar podría deberse a mecanismo genéticos subyacentes comunes (López de Munain, 1997). No se ha encontrado asociación con tratamientos antidepresivos o con acontecimientos vitales relevantes (Henderson, 1996; Rocca, 1993).

## **8. ANTECEDENTES MÉDICOS NO PSIQUIÁTRICOS**

El reanálisis cooperativo del EURODEM mostraba que la historia previa de hipotiroidismo se asociaba a un mayor riesgo de EA, y que la historia previa de cefaleas intensas y migrañas estaba en relación inversa. Igualmente, se puso de manifiesto que los antecedentes epilépticos eran frecuentes en ciertos casos de EA sobre todo si se presentaban en los diez años previos al diagnóstico de demencia (Henderson, 1996).

No se ha encontrado relación entre EA y antecedentes de infecciones del sistema nervioso por virus neurotrofos, anestesia general, trastornos alérgicos o transfusiones sanguíneas (Henderson, 1996; Rocca, 1993).

## **9. FACTORES TÓXICOS, MEDIOAMBIENTALES Y MEDICAMENTOSOS**

Aunque en algún estudio se ha relacionado al tabaco con la aparición de la EA (Broe et al., 1990), el hábito tabáquico aparece, en general, como factor protector de la EA (Van Duijn et al., 1991), relacionando ciertos autores este hecho con la presencia del alelo E4 del gen APO-E y la presencia de historia familiar de demencia (Van Duijn et al., 1991). Esta asociación inversa entre tabaquismo y EA se ha interpretado como un mecanismo regulatorio por parte de los receptores nicotínicos (Henderson, 1996; Whitehouse et al., 1988) o como una diferencia en la eficacia del dispositivo de reparación del ADN (Riggs, 1993).

El consumo excesivo y prolongado de alcohol se ha relacionado con la aparición de demencia alcohólica (Lishman, 1986), como factor de riesgo en la aparición de EA (Fratiglioni, Ahlbom, Viitanen y Winblad, 1993) y con la presentación de demencia en general (Saunders et al., 1991). Sin embargo, el estudio de casos-control del consorcio EURODEM no encontraron relación entre consumo de cantidades moderadas de alcohol y el desarrollo de EA (Van Duijn et al., 1991).

La presencia de aluminio tanto en las placas amiloides como en los ovillos de degeneración neurofibrilar en la EA ha despertado el interés de la relación entre la exposición al aluminio y el desarrollo de EA. Se ha encontrado una posible relación entre ambos en estudios sobre el empleo de antitranspirantes que contienen aluminio (Van Duijn et al., 1991), o sobre las cantidades de aluminio en el agua destinada al consumo por el hombre en diferentes áreas geográficas (Doll, 1993; Flaten, 1989; Jacquim, 1994; Martyn et al., 1989), o en estudios que evidenciaron una disminución de los rendimientos cognitivos en aquellos mineros que habían sido tratados con inhalaciones de polvo de aluminio como profilaxis de la silicosis, con respecto a los que no habían recibido dicho tratamiento (Riklan, Stellar y Reynolds, 1990). El reanálisis del EURODEM no mostró relación entre disolventes industriales o plomo con el desarrollo de la EA (Van Duijn et al., 1991).

Por otra parte, en cuanto a los fármacos, se ha establecido un posible efecto protector en el desarrollo de la EA tanto para los antiinflamatorios no esteroideos (Broe et al., 1990; Beard et al., 1991; Rich et al., 1995) como para los estrógenos (Henderson y Buckwalter, 1994; Honjo et al., 1995; Paganini-Hill y Henderson, 1994).

## **10. OTROS FACTORES DE RIESGO**

Es conocido el hecho de que a menor nivel educativo mayor índice de deterioro cognitivo, fenómeno fácilmente explicable en cuanto a rendimientos en tests cognitivos. No obstante, ello ha permitido establecer la hipótesis de una posible categorización o jerarquización entre los distintos niveles educativos y el riesgo de padecer EA u otra demencia (Henderson, 1988; O'Connor, Pollitt, Brook y Reiss 1989). Diversos estudios de campo han permitido establecer una relación inversa entre el nivel de estudios previos y la frecuencia de aparición de demencia (Rocca et al., 1990). Sin embargo, no está tan clara esta relación, habiéndose encontrado en otros estudios resultados contradictorios (Hill et al., 1993; Katzman, 1993), atribuyéndose la misma a algún tipo de sesgo estadístico (Henderson, 1996). Quizá no sea específicamente el nivel educativo el que incida directamente sobre el riesgo de padecer EA, sino el mantenimiento, durante la vida de una persona, de una vida intelectual activa (lo que implica un permanente entrenamiento cognoscitivo), que podría servir como factor preventivo de la EA. En esta línea, la asociación entre nivel educativo y vida intelectual activa es frecuente, y podría justificar el que numerosos estudios hayan encontrado asociaciones significativas entre nivel educativo y EA.

Finalmente, algunos estudios encontraron una asociación entre la EA y la zurdera y entre la EA y un exceso de líneas ulnares en las huellas dactilares, que no han sido confirmados en estudios posteriores (Henderson, 1996). Asimismo, el estilo de vida sedentario y la inactividad física se han encontrado en pacientes con EA (Broe et al., 1990), sin que existan datos concluyentes al respecto.

En consecuencia, se observan múltiples asociaciones entre diversas variables genéticas, sociodemográficas y clínicas con la EA, aunque no es posible determinar con certeza que se va a padecer EA a partir de la existencia de algunos o todos los factores de riesgo.



## **CAPÍTULO 2. OBJETIVOS**

### **1. OBJETIVO PRINCIPAL**

El objetivo principal de este estudio es evaluar la eficacia de una intervención cognitivo-conductual con un tratamiento combinado en la enfermedad de Alzheimer en fase leve para mejorar la calidad de vida de estos pacientes, retrasando la entrada en etapas de demencia moderada.

### **2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Mejorar a corto y medio plazo la calidad de vida de las personas enfermas en fase leve de demencia, así como la de sus familias, al retrasar la entrada en etapas de demencia moderada.
- Reducir el coste social de las demencias tipo Alzheimer comprimiendo los efectos más graves y costosos de la enfermedad para el final de la misma.
- Crear una metodología de terapias de intervención psicosocial y ocupacional combinadas para retrasar el deterioro, elaborando materiales para mejorar la práctica profesional.



## CAPÍTULO 3. DISEÑO, POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODO

Se plantea inicialmente un ensayo clínico doble ciego controlado con grupos paralelos en un número de 40 sujetos usuarios del Centro de Día (Clínica de Memoria) que reúnen los criterios diagnósticos de demencia-deterioro leve de acuerdo al CIE-10<sup>1</sup>.

### 1. NÚMERO DE SUJETOS

En el estudio han participado 95 sujetos, de los cuales 54 han formado parte del grupo al que se le ha aplicado el tratamiento, según las pautas establecidas previamente; 14 forman parte del segundo grupo, al que no se aplica el tratamiento y, finalmente, hay un tercer grupo de sujetos que por diversos motivos han abandonado el estudio justo al día siguiente del comienzo. La mayoría de ellos, pertenecientes al segundo grupo (n=27)<sup>2</sup>.

El número reducido de casos del grupo control y las dificultades éticas y de participación para incorporar casos a ese grupo, ya que prácticamente la totalidad de pacientes sólo aceptaban participar en el grupo experimental, nos llevó a utilizar otro grupo control de personas mayores de 60 años que participaban en otro estudio en la misma zona y en el mismo momento temporal, ello nos permitiría comparar la evolución cognitiva entre el grupo experimental y este grupo control elegido.

---

<sup>1</sup> El estudio inicialmente se planteó para ser realizado en varios centros de día para enfermedad de Alzheimer y se planteó sobre un total de 80 casos en total que se redujeron finalmente a menor número de casos al reducirse el presupuesto a la mitad aunque se ha tratado de compensar el déficit en todo momento, al decidirse poner en práctica dos proyectos diferentes.

<sup>2</sup> En una primera fase de inclusión se incorporaron 83 sujetos, de los que 42 siguieron el programa, 14 fueron grupo control y 27 abandonaron en el primer mes de intervención. Esto llevó a modificar la exigencia del programa de intervención permitiendo la inclusión de 12 usuarios del programa más y sin que haya habido pérdidas. También se desestimó el grupo control por su excesivo sesgo.

A continuación pasamos a detallar las características tanto del grupo control como experimental en los distintos momentos. Empezaremos por señalar que el grupo control estaba compuesto por sujetos que vivían en la provincia de Zamora. En este grupo se evaluó su capacidad cognitiva mediante el Mini Examen Cognoscitivo (MEC) en un intervalo temporal de 18 meses, intervalo que se puede equiparar al momento último recogido en el grupo experimental. Como observamos a través de este intervalo temporal y en los dos grupos propuestos trataremos de contrastar el objetivo principal del estudio que era *“evaluar la eficacia de una intervención cognitivo-conductual con un tratamiento combinado en la enfermedad de Alzheimer en fase leve para mejorar la calidad de vida de estos pacientes, retrasando la entrada en etapas de demencia moderada”*.

No obstante, siguiendo la descripción de las características del grupo control en los distintos momentos de medida, vemos cómo en un primer momento el grupo control estaba compuesto por 502 sujetos cuyas edades oscilaban entre los sesenta y los noventa y siete años, con una edad media de 81,1 (desviación típica de 7,2 años), siendo menores de 65 años sólo seis casos, un 1,1% de la muestra total.

La moda fue de 80 años y la mediana de 82. De los 502 ancianos, 332 (66,1%) fueron mujeres y los 170 restantes (33,9%) varones, lo que supone que la proporción es de casi dos mujeres por cada varón. Respecto al estado civil, la mitad de los ancianos son viudos (n = 251) y casi un tercio soltero (un 29%, n = 146), siguiéndole los casados (un 17,9%, n = 90) y separados/divorciados (un 2,4%, n = 12). Finalmente, dos ancianos convivían en pareja (un 0,4% de la muestra) y una mujer era religiosa (0,2%). En relación al nivel educativo, una décima parte son analfabetos (un 9,8%, n = 49), teniendo la gran mayoría estudios primarios (un 81,1%, n = 411), y sólo un 7% (n = 35) tienen estudios superiores. No todos los pacientes que conformaban el grupo control tenían un diagnóstico de enfermedad de Alzheimer tipo leve, por lo que se seleccionaron aquellos que tenían una puntuación similar (media  $\pm$  desviación típica) al grupo experimental.

En relación al segundo momento de medida, a los dieciocho meses, en el cual y siguiendo el diseño de este estudio alternativo, se realizó un muestreo aleatorio que permitió desglosar la población inicial en dos muestras: aquella en la que se iba a efectuar la segunda fase y aquella que no iba a ser incluida en la misma. La muestra que iba a ser evaluada en la segunda fase estaba compuesta por 312 sujetos, de los cuales 113 fueron pérdidas (72 habían fallecido, 22 habían abandonado la residencia y en 19 casos no se pudo cumplimentar el protocolo), por lo que los restantes 199 constituyen la población específica de la segunda fase, donde se observa cómo los límites de edad, para esta muestra, oscilaron entre los sesenta y cuatro

y los noventa y siete años, con una edad media de 82,1 (desviación típica 6,7 años), siendo menores de 65 tan solo un caso, un 0,5%. La moda fue 84 años y la mediana 83. La población correspondiente a esta segunda fase estaba compuesta por el 64,8% de mujeres y el 35,2% eran varones, lo que supone que la proporción es de casi dos mujeres por varón. Según el estado civil, casi la mitad de los ancianos son viudos (un 49,7%), y un tercio solteros (un 32,7%), siguiéndoles los casados (un 16,1%); finalmente, dos ancianos convivían en pareja y una era separado o divorciado. En relación al nivel educativo, algo más de la décima parte son analfabetos (11,1%), teniendo la gran mayoría estudios primarios (un 83,9%) y sólo un 3,5% tienen estudios superiores.

En relación al grupo experimental se observa cómo la muestra en un momento basal estaba constituida por 54 pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer con un deterioro leve. Los pacientes en este grupo están distribuidos entre los distintos centros participantes en el estudio de la siguiente manera, 23 en Valladolid y 31 en Zamora. Este aspecto es importante ya que la intervención psicoterapéutica realizada es ejecutada por distintos profesionales en cada una de las provincias.

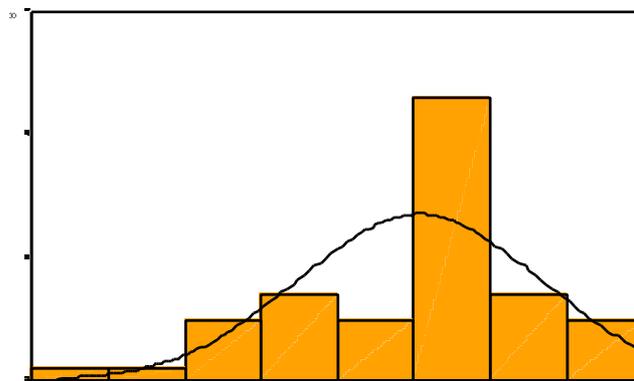
Debido a las características del estudio, prospectivo y longitudinal, se han ido produciendo pérdidas de participantes a partir del segundo momento temporal. Así, a los tres meses, la muestra quedó constituida por 48 pacientes; y en la tercera evaluación realizada a los seis meses, abandonaron el estudio siete pacientes, así se redujo la muestra a 41 participantes. La muestra a los nueve y doce meses estuvo conformada por 31 y 29 pacientes respectivamente, para finalizar el estudio, a los dieciocho meses, con 28 sujetos.

Las pérdidas entre el momento basal y los tres meses se correspondieron en un 16,7% a cuestiones familiares, un 33,33% a cambios de residencia, un 33,33% a exitus, y un 16,7% a procesos degenerativos. De los tres a los seis meses, un 66,6% de sujetos abandonaron el estudio por cambios de residencia, un 33,4% fueron debido a exitus. De los seis a los doce meses, 33,33%, debido a un proceso degenerativo, un 16,7% a cambio de residencia, un 33,3% a exitus y un 16,7% a cuestiones familiares. De los doce a dieciocho meses, solo un sujeto ha abandonado por motivos familiares.

Los pacientes contaban con una media de edad de 72,9 años y una desviación típica de 7,95; las edades mínima y máxima corresponderían a 51 y 86, respectivamente. La distribución refleja simetría, aunque hay un paciente que tiene una edad inferior al resto (figura 3.1). Dados los criterios de inclusión en el estudio, es lógico que apenas haya pacientes de menos de 60 años, siendo éstos una población

excepcional que fue finalmente incluido por cumplir el resto de criterios de inclusión y que las características del paciente respondían a una enfermedad de Alzheimer de grado leve, no siendo considerado el criterio edad como un elemento determinante de los criterios de inclusión y exclusión.

**FIGURA 3.1. Distribución por la edad**



La normalidad de la muestra es significativa respecto a la edad, lo cual nos indica varios aspectos:

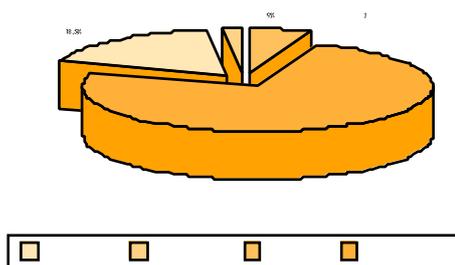
- El primero haría referencia a una población representativa que sigue una distribución normal y que permite la aplicación de estadísticos tanto paramétricos como no paramétricos.
- Facilita su comparación con otros estudios, sobre la enfermedad de Alzheimer en lo que se ha visto su evolución con o sin tratamiento farmacológico.
- Otro aspecto relevante es que la edad de aparición más frecuente se sitúa entre los 70 y 80 años, con lo que parece razonable que entre los 65 y 75 años los Equipos de Atención Primaria tienen que profundizar más en su posible detección precoz.

A continuación se presentan otros datos correspondientes a variables sociodemográficas. En primer lugar, con respecto al sexo, se observó que la muestra estaba equilibrada ya que el 42,6% eran hombres y un 57,4% eran mujeres. El hecho de

que existan más mujeres que hombres suele ser habitual en estos casos. Incluso no es infrecuente que en otros estudios se encuentren una mayor cantidad de mujeres, si bien en este estudio son pacientes más jóvenes de lo habitual y con un grado leve de enfermedad.

En segundo lugar, el estado civil de los participantes de la muestra, reflejó que la mayoría, un 74,03%, estaban casados (figura 3.2). Este dato es coherente con las características de los pacientes en el estudio, la existencia de una enfermedad de Alzheimer y el que estuviesen en la comunidad. Uno de los criterios de ingreso en residencias es la falta de red social (más habitual en los solteros e incluso viudos) y la pérdida de las habilidades para la ejecución de las actividades de la vida diaria, lo cual se asocia a la enfermedad de Alzheimer. En consecuencia, el estado civil de los participantes es acorde con los criterios de selección.

**FIGURA 3.2. Estado civil**



Muy vinculado con la variable anterior es el tipo de convivencia, observándose que en un alto porcentaje, el 90,7%, lo hacían con su propia familia (tabla 3.1). Esto resulta nuevamente justificado por las características de la población de estudio, que tiene pérdida de la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria y que en consecuencia, sólo excepcionalmente podrán vivir solos, y todavía más excepcional es que vivan con la familia de origen debido a la edad de la muestra. La mayoría, por tanto, viven con la familia que ellos han creado, bien con su cónyuge o bien con los hijos o ambos cónyuge e hijos.

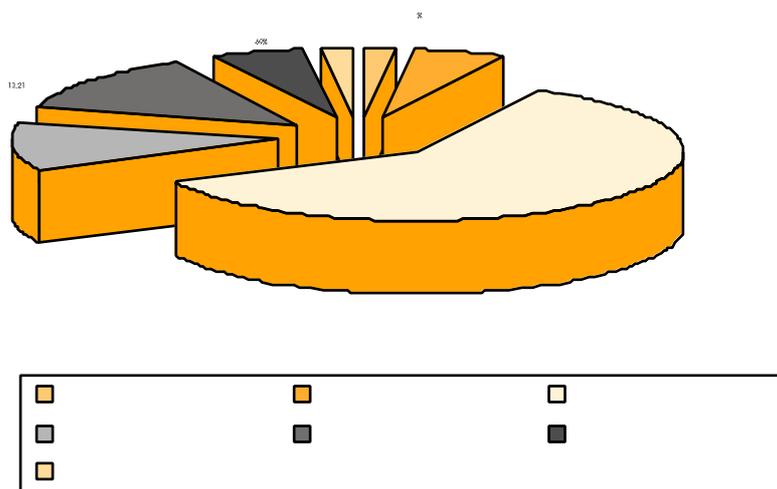
Este tipo de convivencia es el habitual en personas mayores con pérdidas cognitivas que viven en la comunidad.

**TABLA 3.1. Tipo de convivencia**

	Frecuencia	Porcentaje
Solo	3	5,6 %
Familia origen	2	3,7 %
Familia propia	49	90,7 %
Total	54	100 %

Con relación al nivel educativo alcanzado, parece que también hay cierta homogeneidad, ya que la gran mayoría tenía algunos cursos de primaria (60,26%). Esta característica es la que se encuentra habitualmente en este tipo de población, mayor de 60 años, y entendemos que no está directamente vinculada a los criterios de selección relacionados con la enfermedad de Alzheimer sino a la edad de la población estudiada (figura 3.3).

**FIGURA 3.3. Nivel educacional**



Como conclusión, se puede establecer que el perfil básico de las personas participantes en el estudio es de edad entre 60 y 80 años, puede ser igualmente hombre o mujer, casado y con estudios primarios. Todos estos datos coinciden con los que aparecen en la mayoría de estudios sobre el tema.

## **2. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE ALEATORIZACIÓN**

Las limitaciones éticas y del Comité Ético de Investigación Clínica, que dificulta la aplicación diferencial de una terapia o, mejor, la no aplicación de una terapia a un grupo poblacional, ha obligado a convertir necesariamente el ensayo clínico cerrado en un ensayo clínico abierto en el que la asignación a un grupo o a otro del estudio debía estar condicionada por circunstancias clínicas y personales y no por los objetivos de la propia investigación. Esto ha llevado a dos tipos de consideraciones respecto al grupo control:

A) Aprovechar la existencia de ensayos clínicos nacionales e internacionales sobre la evolución natural con fármaco y sin tratamiento adicional de la enfermedad de Alzheimer

B) Un grupo de pacientes que por situación geográfica o por deseo personal no desean recibir este tipo de tratamiento de rehabilitación cognitiva de las funciones superiores. No obstante, a este grupo se le han limitado las evaluaciones para poder contar con su colaboración. Para este último grupo, el coordinador del estudio recibía una llamada telefónica del evaluador, quien tras comprobar el cumplimiento de los criterios de inclusión y no de los de exclusión, solicitaba la inclusión del paciente en el ensayo clínico. De esta forma, el investigador externo no puede conocer a qué grupo ha sido asignado el sujeto. No obstante, el número escaso de pacientes en este grupo (ya que inicialmente la mayor parte preferían participar en el grupo experimental al ser gratuita) y el que se comprobó el elevado sesgo de la muestra, de procedencia rural, menor nivel educativo y casi exclusivamente femenino que hacía difícil que fuera aceptable como grupo control, se ha desestimado su análisis comparativo con el grupo en el que se aplicó la intervención.

C) Se ha efectuado un estudio sobre población anciana en la que se ha aplicado el MEC al año y medio de su primera aplicación, dejando al usuario en una evolución naturalística. Se han seleccionado en este estudio aquellos casos con un MEC similar a la población objeto de estudio y a la que inicialmente no se ha aplicado ningún tipo de intervención (Monforte, 2000).

Los datos que se han notificado han sido los siguientes:

- Iniciales del paciente.
- Fecha de nacimiento.
- Sexo.
- Edad.

En la secretaría de la Fundación se han registrado estos datos, comunicándoselo directamente al coordinador del estudio/equipo de investigación de Fundación INTRAS para el informe final del ensayo clínico.

### 3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

La inclusión de los sujetos en el estudio se ha realizado en función de los criterios diagnósticos de la CIE-10 sobre demencia tipo Alzheimer en fase leve. Además, se ha comprobado que se han cumplido los relacionados a continuación:

*Criterios de inclusión:*

	SÍ	NO
• Mayor de 55 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Cumple criterios de demencia leve probable E. de Alzheimer según CIE-10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Han firmado consentimiento informado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• MEC < de 28	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Es usuario de un centro de día	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si la respuesta a estas preguntas anteriores es NO, el sujeto NO ES ELEGIBLE.

Se excluirá a los sujetos del estudios por cualquiera de los siguientes motivos:

*Criterios de exclusión:*

	SÍ	NO
• Está participando o ha participado en los últimos seis meses en algún otro ensayo clínico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Criterios de exclusión:*

	SÍ	NO
• Su escasa motivación o sus problemas de tipo emocional, intelectual o de personalidad pueden invalidar el consentimiento informado o limitar su capacidad para cumplir los requisitos del estudio.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Presenta cualquier otra condición o tratamiento que, a juicio del investigador, pueda suponer un riesgo para el sujeto o interferir con los objetivos del estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Presenta cualquier enfermedad que en la actualidad no esté controlada, sea clínicamente relevante, pueda exponer al paciente a un incremento de riesgo durante el estudio o requiera ingreso que le dificulte la participación en el estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si las respuestas a alguna de las preguntas anteriores es SÍ, el sujeto NO ES ELEGIBLE

## 4. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

A efectos de este estudio, los sujetos con demencia-deterioro leve han sido clasificados según los criterios publicados por la OMS para el diagnóstico de demencias según la CIE-10 en su décima revisión y cuyos criterios se presentan en el anexo.

## 5. CRITERIOS DE RETIRADA

**Personas hospitalizadas durante más de un mes:** Este ha sido un aspecto de gran importancia y es que debido a la edad de estos pacientes y a su mayor vulnerabilidad para padecer procesos patológicos ha habido un número importante de casos que han tenido que ser eliminados del estudio una vez iniciado debido a este problema.

**Traslado de domicilio:** Este ha sido un criterio que ha tenido poca incidencia aunque en algunos casos y durante el estudio se inició un traslado rotatorio por distintos familiares para poder atender al paciente lo cual ha llevado a tener que retirar al paciente del estudio.

**Solicitud expresa del promotor:** No se ha dado en ningún caso.

**Retirada del consentimiento y/o decisión del sujeto:** Ha habido también algunos casos importantes debido a que la familia entendía que eran muchas molestias el tener que llevarlo o bien el paciente se cansaba con el tratamiento. En otros casos, el paciente debido a las connotaciones negativas que para él tenía la enfermedad negaba su existencia y con ello dejaba de acudir al tratamiento. Este motivo nos ha llevado a incidir en la necesidad de informar de forma realista a la persona que padece una enfermedad de Alzheimer, sobre todo destacando las posibilidades terapéuticas que actualmente existen y con ello favorecer la aceptación de la enfermedad por parte del paciente.

El tiempo previsto de duración del reclutamiento inicialmente había sido de dos meses, sin embargo, el elevado número de drop-outs/exclusiones ha hecho que la fase de reclutamiento se esté manteniendo durante toda la duración del estudio, pudiéndose, de este modo, valorar los efectos beneficiosos del tratamiento en sus diversas fases.

## 6. DISEÑO Y METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio clínico controlado, con grupos paralelos aunque no apareados, el grupo experimental compuesto por 54 usuarios de centros de día que reúnen los criterios diagnósticos de demencia en la enfermedad de Alzheimer de tipo leve, de acuerdo con la CIE-10; de los cuales terminan el estudio 28. El grupo control compuesto en un primer momento por 502 y en un segundo momento por 199, de los cuales se han obtenido valores del MEC en 197 sujetos, estos sujetos se sitúan en distintos niveles de EA.

### **Fases del diseño:**

– Definición de la metodología de intervención:

La metodología de intervención propuesta está fundamentada en una serie de conclusiones de investigaciones realizadas sobre las demencias y variables relacionadas. Por tanto, la metodología utilizada en este estudio es fundamentalmente una intervención cognitivo-conductual.

– Desarrollo del estudio:

El estudio ha tenido una etapa de selección de pacientes y asignación a grupos, la intervención o aplicación del programa, la recogida de datos y el procesamiento de los mismos.

#### **A) Fase de formación de profesionales y asignación aleatoria de sujetos al programa:**

Esta fase comprende los primeros cuatro meses del estudio.

##### *A.1) Fase de formación de profesionales y creación del equipo de valoración y seguimiento:*

Una vez establecidos los centros de día participantes en el estudio (Clínica de Memoria de la Fundación INTRAS en Valladolid, Centro de Día de la Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer de Valladolid y Centro Día Alzheimer de la fundación INTRAS en Zamora), se han seleccionado a profesionales que trabajan en los mismos para pasar a un proceso de formación en la metodología propuesta por la Fundación sobre cómo realizar los distintos programas que integran el tratamiento presentado en este estudio<sup>3</sup>.

##### *A.2) Fase de asignación de sujetos:*

Este proceso se había previsto que tuviera una duración inicial de dos meses, si bien y dado el número relativamente elevado de drop-outs se ha dejado abierta la fase durante todo el ensayo clínico.

Se han seleccionado aquellos sujetos que cumplían los requerimientos presentados en este ensayo clínico.

Tanto los investigadores que forman parte de este estudio como las personas responsables de la evaluación no han conocido a qué grupos han sido asignados cada sujeto.

Se han recogido pacientes que acudían a la consulta de psicogeriatría del Hospital Provincial de Zamora, la consulta de neurología del Hospital Virgen de la Concha de Zamora, Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Valla-

---

<sup>3</sup> Todos ellos realizaron el curso de formación del Programa Grador en el nivel I, y algunos de ellos en el nivel II o avanzado (<http://www.intras.es>).

dolid, pacientes que entraban en los criterios de inclusión y acudían a los cursos de entrenamiento en memoria que realiza la Fundación INTRAS tanto en Zamora como en Valladolid en los centro de día, y finalmente, los que acudían a las asociaciones de familiares de ambas provincias, así como trípticos de información sobre la aplicación del tratamiento. Hay que señalar que durante todo el tratamiento (incluido el proporcionado posteriormente a la finalización del estudio propiamente dicho) se administra de forma gratuita. Antes de la incorporación del sujeto al estudio, éste o un representante legal firmará un documento de consentimiento informado.

### **B) Fase de aplicación del tratamiento:**

La aplicación del tratamiento se ha estado llevando a cabo durante un periodo de 18 meses, a lo largo del cual se han ido implementando los programas que integran el tratamiento. La aplicación del mismo se ha llevado a cabo por los profesionales del centro de día/clínica de memoria. Se ha comenzado dicho tratamiento de forma simultánea en todos los centros que forman parte del estudio, si bien se han creado diferentes subgrupos de tratamiento dado que el momento de inclusión en el estudio ha sido diferente y en consecuencia la fase de la intervención terapéutica ha sido diferentes en cada uno de los grupos de estudio. Durante este proceso se han recogido periódicamente las medidas en las escalas de evaluación. Los evaluadores han sido externos y desconocerán a qué grupo pertenece el sujeto.

### **C) Fase de recogida de datos y procesamiento de los mismos:**

Los resultados de las evaluaciones se han recogido y procesado en la Fundación INTRAS, donde se ha dispuesto de los recursos materiales y humanos adecuados para tal fin.

La recogida de los datos se ha realizado mediante los instrumentos, protocolos y técnicas descritas en este estudio y a través de las visitas efectuadas por los evaluadores a los distintos centros.

Anteriormente al análisis de los datos se ha preparado para su tratamiento automatizado. Así, se establecerá un sistema de codificación teniendo en cuenta el tipo de variables que se registran. El almacenaje de los datos se ha realizado a través de una base de datos, con la creación de ficheros específicos. El programa utilizado ha sido el ACCESS que da la posibilidad de exportar los datos hacia un programa de análisis estadístico.

Algunas de las generalidades utilizadas como criterios a la hora de almacenar los datos se presentan a continuación:

- A cada indicador de las variables estudiadas se le ha asignado un carácter numérico.
- Se ha efectuado una organización ordinal de los atributos.
- Los datos han sido introducidos siempre por la misma persona, para disminuir las posibilidades de error.

Posteriormente, los ficheros creados con el programa de base de datos han sido convertidos directamente al programa estadístico *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS/PC+).

## 7. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN DEL ESTUDIO

**Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)** (Mohs, Rosen y Davis 1983,1984) (adaptación española realizada por Pacual et al., (1997) y Peña-Casanova (1997).

La escala ADAS fue elaborada por Rosen et al., en 1984, con el fin de evaluar las alteraciones cognitivas y no cognitivas en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Inicialmente esta escala estuvo compuesta por 40 ítems de los cuales los autores incluyeron en la versión definitiva aquellos 21 ítems que demostraron un alto nivel de fiabilidad. En los últimos años es una de las escalas más utilizadas en los ensayos clínicos realizados para la valoración de los efectos de los fármacos en esta patología. Su aplicación requiere un tiempo que oscila entre los 30 y los 60 minutos, según la severidad de la demencia.

El ADAS se compone de dos subescalas, la denominada cognitiva o ADAS-COG, integrada por distintas pruebas neuropsicológicas; y la no cognitiva o no-COG, que valora una serie de síntomas afectivos, neuropsiquiátricos y comportamentales. La escala permite obtener una puntuación total que oscila entre los 0 y los 120 puntos, de manera que a mayor puntuación se corresponde un mayor deterioro.

La *subescala cognitiva* consta de once ítems que se tardan aproximadamente media hora en aplicar, y que cubren fundamentalmente áreas como:

- **Memoria:** Recuerdo inmediato, Reconocimiento de palabras y Recuerdo de instrucciones (27 puntos).
- **Lenguaje:** Denominación de objetos, Denominación de dedos de la mano, Encadenamiento de órdenes múltiples y Valoración del lenguaje espontáneo (25 puntos).
- **Praxias:** Ejecución de órdenes y Dibujos de gráficos (10 puntos).
- **Orientación:** tanto espacial como temporal (8 puntos).

Esta subescala alcanza un máximo de 70 puntos, constituyendo el 60% de la puntuación total. Es decir, tiene una mayor influencia sobre la puntuación final del ADAS. En pacientes con enfermedad de Alzheimer ligera a moderada, con problemas psiquiátricos poco importantes, la puntuación de la subescala COG viene a significar una carga alrededor del 85% del total.

En ancianos normales, la puntuación esperable es entre 0 y 10, puntuación que no ha de cambiar al cabo de un año. En la enfermedad de Alzheimer, el promedio del incremento de puntuación que se ha calculado, es de aproximadamente 7 a 9 puntos al año.

Se trata de una subescala que correlaciona muy bien con el *MiniMental State Examination* (MMSE), alcanzando un valor de  $-0,76$ , lo que sugiere una buena validez de constructo (Teresi y Evans, 1997). Se plantea incluso que se trata de una escala más sensible en los deterioros leves y severos que la escala de Blessed, incrementándose también su capacidad para detectar cambios en el efecto de tratamiento en los casos de personas con deterioro de leve a moderado (Stern et al., 1994).

*La subescala no cognitiva* consta de diez ítems y cubren una serie de problemas neuropsiquiátricos que los autores consideraron ligados frecuentemente a la enfermedad de Alzheimer, permitiendo así evaluar las alteraciones del estado de ánimo (cambio de apetito, depresión y llanto), el comportamiento (concentración y distracción, falta de cooperación en los tests, agitación psicomotriz y temblores) y neuropsiquiátricos (presencia de delirio y alucinaciones). Esta subescala alcanza un máximo de 50 puntos y, como se ha comentado, suele tener normalmente un menor peso en el resultado total del test, especialmente en los primeros estadios de la enfermedad de Alzheimer. En sujetos sanos de edad, la puntuación esperada es de cinco puntos y en la EA aumenta un punto por año.

El ADAS ha mostrado adecuadas capacidades psicométricas, con una fiabili-

dad interevaluadores entre 0,87 y 0,98, según estudios. La fiabilidad test-retest llega a ser de 0,92 para la escala Cognitiva (Olin y Schneider, 1995), 0,52 para la no Cognitiva y 0,83 para el total. Valores sensiblemente superiores han obtenido Manzano, Llorca, Ledesma y Ibor (1994), destacando una fiabilidad test-retest de 0,90 para la subescala cognitiva y de 0,57 para la no cognitiva. La escala COG tiene una consistencia interna alfa de Crombach de 0,96.

El análisis factorial de los ítems de la escala COG arrojan tres factores fundamentales (Olin y Schneider, 1995): memoria (recuerdo de palabras, reconocimiento de palabras, orientación, test de recuerdo de las instrucciones, y denominación de objetos), lenguaje (comandos, lenguaje, comprensión y encontrar palabras) y apraxias (praxia ideacional y constructiva). Asimismo, parece probarse la existencia de un sólido factor general, lo que permite que la puntuación final de la misma sea utilizable en estudios comparativos. La prueba, especialmente en su parte cognitiva ha demostrado ser suficientemente sensible al cambio sintomático como para poder ser utilizada en ensayos clínicos con un razonable nivel de fiabilidad. Esto ha justificado que sea la escala de valoración del deterioro cognitivo más ampliamente utilizada en los estudios clínicos con los nuevos tratamiento en la enfermedad de Alzheimer.

Los ítems que resultan más útiles como indicadores precoces de deterioro son la memoria y el lenguaje espontáneo. Los que se modifican con mayor frecuencia en estadios más avanzados son las praxias, la ejecución de órdenes, y la denominación. El ítem de orientación es el mejor indicador general de la progresión de la enfermedad.

Peña-Casanova (1997), en la adaptación y normalización española de la escala, obtuvieron las siguientes puntuaciones medias en la escala ADAS-COG:

- Normales:  $8,0 \pm 3,4$ .
- Deterioro cognitivo sin demencia:  $11,3 \pm 5,1$ .
- Demencia tipo Alzheimer:  $31,8 \pm 5,1$ .

Pascual et al. (1997) calcularon los siguientes promedios para la misma escala, en su versión española:

- Normales:  $7,6 \pm 2,1$ .
- Deterioro cognitivo sin demencia:  $12,4 \pm 4,5$ .
- Demencia tipo Alzheimer:  $21,0 \pm 4,7$ .

### **Mini-Examen Cognoscitivo (MEC)** (Lobo et al., 1978).

El Mini-Mental Cognoscitivo es la adaptación y validación española del test original *Mini-Mental Status Examination* (MMSE) que fue creado originalmente por Folstein et al., (1975) y se utilizó para la estimar cuantitativamente la existencia y severidad del deterioro cognitivo y realizar un seguimiento en el tiempo los cambios en el estado cognitivo, no proporcionando un diagnóstico de ninguna entidad nosológica específica (Karuzá, Katz y Henderson, 1997). Esta escala constituye un instrumento de amplio uso, tanto en la actividad asistencial (Roca et al., 1984), como en investigación clínica (Horton, Stone y Shapiro, 1987), como en estudios epidemiológicos comunitarios (Li et al., 1989; Manubens et al., 1998). Su utilidad estriba fundamentalmente en la alta correlación que se tiene interobservadores, como test-retest, y el que pueda ser aplicado por entrevistadores no especialistas (Folstein et al., 1975; Mitrushina y Satz, 1991; Olin et al., 1991; Tombaugh y McIntyre 1992). Además, obtiene buenas relaciones con otras pruebas para detectar la demencia y deterioro, y ofrece cifras de sensibilidad y especificidad altas (Lobo et al., 1979). Un aspecto relevante de este test es que constituye en muchos estudios de validación sobre pruebas de evaluación cognitiva el *gold standard* en la determinación del déficit cognitivo.

En nuestro país se ha adaptado este cuestionario y la versión más utilizada ha sido la realizada por Lobo et al. (1979), conocida como el Mini-Examen Cognoscitivo (MEC), este instrumento es el test de *screening* de deterioro cognitivo más citado en la literatura científica de habla hispana y punto de referencia de gran número de estudios referentes a alteraciones cognitivas y demencia. El objetivo del MEC es cuantificar el potencial cognitivo y detectar sus posibles desórdenes funcionales de forma rápida y práctica. Consta de once ítems en los que se valoran ocho áreas cognitivas: orientación espacio-temporal, memoria de fijación y reciente, atención-concentración y cálculo, lenguaje comprensivo y expresivo, pensamiento abstracto y construcción visoespacial.

La interpretación se basa en la suma de las puntuaciones de cada ítem y es un test sencillo y breve que se administra en un tiempo de cinco a diez minutos sin necesidad de utilizar material adicional.

Existen diferencias significativas de contenido entre el MMSE de Folstein y el MEC de Lobo, ya que mientras que la puntuación máxima del primero es de 30, en la versión española es de 35. Las modificaciones establecidas con respecto al cuestionario original se basaron fundamentalmente en que la deficiente escolaridad de algunos pacientes afectaba a la capacidad discriminativa de la prueba con lo que los autores modificaron parcialmente la prueba original y añadieron tres ítems.

Las modificaciones se refieren a las series de sustracción de 7, donde Lobo las sustituye por sustracciones de 3, además se suprimió la prueba de deletreo de una palabra en orden inverso y se sustituyó el trabalenguas. En la versión española, se añadieron dos ítems que modificaron la validez de contenido, pensamiento abstracto (2 puntos) y dígitos en orden inverso (3 puntos). Sin embargo, a pesar de las diferentes puntuaciones máximas, sí se conservaron los puntos de corte, estableciéndose para ambas escalas de 23/24 en pacientes geriátricos y de 27/28 para pacientes no geriátricos, así como diferentes niveles de deterioro (Agüera, 1999):

0: Normal	30-35
1: Bórdeline	25-29
2: Deterioro leve	20-24
3: Deterioro moderado	15-19
4: Deterioro grave	≤ 14

En la versión en la que se establece el punto de corte de 28, se obtuvo una sensibilidad del 92% y una especificidad del 90% en pacientes médicos (Lobo et al., 1979), en pacientes psiquiátricos se establece el 96% y 100%, respectivamente (Lobo, Escolar, Ezquerra y Seva Díaz, 1980). La comparación con el WAIS, como en el caso del MMSE, resultó altamente significativa ( $r = 0,78$ ) (Lobo et al., 1979). En el estudio de Vilalta-Franch, Llinás-Regla y López-Pousa (1996) obtienen una sensibilidad del 93,5% y una especificidad del 82%. En su estudio señalan que de los trece ítems que componen el MEC, sólo nueve (orientación temporal y espacial, cálculo, repetición de una frase, inversión del orden de tres números, la secuencia de órdenes prácticas, abstracción y denominar objetos) fueron discriminantes para diferenciar la demencia de los controles.

Recientemente, Lobo et al. (1998) han revalidado y normalizado una nueva versión del Mini-Examen Cognoscitivo (MEC-30), en la que la puntuación máxima es de 30 resultante de la eliminación de los ítems añadidos a la versión inicial (dígitos y pensamiento abstracto). Con un punto de corte establecido en 23/24, se han obtenido unos coeficientes de validez similares a los obtenidos por Folstein et al. (1975): una sensibilidad del 89,9% y una especificidad del 75,1% (Lobo, 1998).

A pesar de que los puntos de corte se pueden variar en función de los objetivos del estudio, se ha observado que en los estudios de validación los puntos de corte más apropiados, que conseguirían un buen equilibrio entre la sensibilidad y la especificidad son los siguientes:

- Para los pacientes en edad geriátrica (65 o más años), los puntos de corte 23/24 (MEC-35) y 22/23 (MEC 30) son los de mejor rendimiento global.
- Para pacientes no geriátricos (menores de 65 años), el más idóneo es el punto de corte 27/28 (MEC-35).

Se ha encontrado una buena fiabilidad test-retest e interobservador, así como una buena validez concurrente entre el MEC y las subescalas del test de inteligencia WAIS (Wechsler, 1969). Es un test con una buena capacidad para discriminar entre pacientes con trastorno cognitivo y controles (Lobo et al., 1980). El problema que se ha detectado en el MEC es el alto número de falsos positivos, con una sobreestimación de prevalencia de la demencia. En el MMSE se han encontrado numerosos inconvenientes en la escala entre los que destacan la sobrevaloración del lenguaje y la influencia de la edad, nivel de educación y raza.

**Test del Reloj. Clock Drawing Test (CDT)** (Battersby, Bender, Pollack y Kahn, 1956) (adaptación española realizada por Bueno, Gadea, Chirivella, Espert y González (1999).

Test del Dibujo del Reloj (TDR) es un test de cribaje para examinar o detectar precozmente el deterioro cognitivo en diversos trastornos neurológicos o psiquiátricos (Sunderland et al., 1989; Whatson, Arfken y Birge, 1993; Wolf-Klein, Silverstone, Levy y Brod, 1989), siendo empleado originalmente por neurólogos para valorar la función temporo-parietal (Critchley, 1953). En 1986, Shulman, Shedletsky y Silver lo aplicaban por primera vez como test de cribaje de la función cognitiva en ancianos y, posteriormente, fue utilizado para evaluar la gravedad de la demencia, con el establecimiento de criterios de realización y puntaje específicos (Shulman, Gold, Cohen y Zuccherro, 1993). Han sido varios los autores que han desarrollado diferentes sistemas de realización y puntuación del TDR para valorar las ejecuciones que los sujetos han realizado en esta tarea. Entre ellos cabe destacar los siguientes: Méndez, Ala y Underwood (1992); Shulman et al. (1993), Sunderland et al. (1989) y Wolf-Klein et al. (1989).

Tal y como se diseñó inicialmente, se trata de un test sencillo de aplicar que valora una tarea compleja consistente en dar a los pacientes una papel en blanco y las instrucciones para dibujar un reloj (un círculo, los doce dígitos correspondientes a las horas) y poner una hora concreta, las once y diez. El hecho de poner precisamente esta hora, es debido a que requiere la participación de los dos hemisferios visuo-atencionales (derecho e izquierdo) en los dos cuadrantes superiores, es decir, en los campos temporales (Goodglass y Kaplan, 1979).

La prueba exige al paciente estar atento a la instrucción oral que recibe, recordar cómo es un reloj, es decir, recuperar de su memoria la imagen viso-espacial apropiada y desarrollar funciones ejecutivas complejas que incluyen la planificación mental, así como disponer de las habilidades viso-espaciales necesarias para poder dibujar el reloj. Martínez et al. (1998) han señalado que evaluar alteraciones viso-espaciales puede ser una alternativa cuando resulta menos accesible explorar funciones amnésicas conforme progresa la enfermedad.

En general, la investigación neuropsicológica con sujetos dementes han enfatizado las disfunciones asociadas a la memoria, en detrimento de las anomalías viso-espaciales. De hecho, y siguiendo a Sunderland et al. (1989), las habilidades viso-espaciales también están alteradas en la demencia tipo Alzheimer, y pueden ser el primer déficit en algunos pacientes en los estadios tempranos de la enfermedad; pero estos cambios no están tan bien caracterizados como los déficits verbales y la memoria en muchas de las baterías neuropsicológicas de las que disponemos en la actualidad. Esto hace del test del Reloj un interesante prueba complementaria para la valoración de la enfermedad de Alzheimer, especialmente a los test basados en tareas de memoria y verbales (Teresi y Evans, 1997). Actualmente, su aplicación se ha extendido al ser el TDR una prueba que proporciona valiosa información acerca de las diversas áreas cognitivas activadas en la ejecución de esta breve prueba que corresponden a funciones cognitivas semejantes a las que valora el *Mini-Mental State Examination* de Folstein et al. (1975), entre ellas, lenguaje, memoria a corto plazo, funciones ejecutivas, prácticas y viso-espaciales.

Dal Pan et al. (1989) han señalado que en pacientes con probable demencia tipo Alzheimer, que han sido sometidos a la tarea del TDR, muestran capacidad para utilizar los números apropiadamente pero que exhiben severas dificultades para situar los números dentro del contorno de la esfera del reloj, cometen errores secuenciales con frecuencia y no son capaces de colocar los números de forma simétrica.

La apraxia constructiva es una alteración neuropsicológica común en la demencia, que es frecuentemente observable ya en las primeras etapas de la enfermedad. Méndez et al. (1992) afirman que el TDR es una medida sensible de apraxia constructiva. Además, la producción de dibujos implica otras muchas funciones cognitivas, de manera que la interpretación de un dibujo anómalo puede revelar otros déficits cognitivos: análisis visoperceptual, ejecución motora, procesos atencionales, comprensión lingüística y conocimiento numérico.

Cartié, Baillés, Bañuls y Salamero (1999), en una valoración del índice de fiabilidad entre observadores, han obtenido una correlación muy alta,  $r = 0,99$ . Esto sugiere que los criterios de corrección empleados son objetivos y específicos, lo que facilita la corrección e interpretación por parte de los evaluadores, y este resultado es superior al descrito por Heinik, Vainer-Benainah, Lahav et al. (1997).

Las capacidades psicométricas aportadas por Cacho, García-García, Arcaya, Vicente y Lantada (1999) señalan que obtienen un valor de correlación considerablemente alto (coeficiente alfa de Cronbach de 0,90), lo que nos indica que el test ofrece una alta consistencia interna.

En el test del Reloj se han desarrollado diversos métodos para aplicar y puntuar este test (Méndez et al., 1992; Shulman et al., 1986; Sunderland et al., 1989; Wolf-Klein et al., 1989). Sin embargo, aún no se han propuesto unos criterios estandarizados para su aplicación y puntuación. Todo ello ha contribuido a generar una cierta confusión acerca de la utilización adecuada del test y de su interpretación, a pesar de que muchos autores que lo han aplicado coinciden en destacar el gran valor del TDR como prueba de *screening* de demencia.

De las formas habituales de corregir el TDR, que ha continuación describimos, se ha empleado la propuesta por Freeman et al. (1994):

1. *Comprehensive Scoring System* (CSS), propuesta por Freedman et al. (1994), está compuesta por quince ítems, de los cuales dos valoran la ejecución en el dibujo del contorno del reloj, seis ítems los números, otros seis ítems las manecillas del reloj) y un ítem el centro de la figura, permitiendo así obtener una puntuación máxima de 15 puntos. Con esta corrección Bueno et al. (1999) obtuvieron puntuaciones estadísticamente significativas entre pacientes con enfermedad de Alzheimer y grupo control sin patología, mostrando ambos grupos un patrón de ejecución diferencial. El grupo con Alzheimer obtuvo una puntuación media 8,70 y una desviación típica de 3,56; y el grupo control obtuvo una puntuación media 13,40 y una desviación típica de 1,35.
2. Shulman et al. (1986, 1993) y la posterior adaptación de Méndez et al. (1992) proponen una escala de valoración de veinte ítems. Tras la aplicación de la prueba realizan una clasificación de los errores: I visuo-espaciales, II errores en el dibujo de las 3, III perseveraciones y disgrafías, IV desorganización espacial y V incapacidad para hacer el test. El primer tipo de

error se da como normal, el segundo indica fallo cognitivo y muestra una correlación elevada con la puntuación de 23 del Mini Mental State Examination de Folstein (1975). Los errores III, IV y V indican un grado más avanzado de deterioro cognitivo.

3. Sunderland et al. (1989) proponen una escala de 0 (reloj totalmente incorrecto o inexistente) a 10 puntos (reloj correcto), con una puntuación máxima de 2 puntos para el dibujo de la esfera, 4 puntos para el dibujo de los números y otros 4 por el dibujo de las manecillas. El punto de corte establecido por Cacho et al. (1999) es de 6 puntos, con una sensibilidad del 92,8% y una especificidad del 93,48%. La aparición de rotación inversa o alineación numérica y perseveración de errores es considerado como sugerente de deterioro cognitivo.

**Índice de Barthel. Barthel Index (IB)** (Mahoney y Barthel, 1965) (Validación española realizada por Baztán et al., 1993), e **Índice de Lawton (IL)** (Philadelphia Geriatric Center-Instrumental Activities Daily Living, Lawton y Brody, 1969), (Validación española realizada por Cruz-Jentoff et al., 1992).

La incapacidad funcional es una manifestación frecuente, aunque inconstante, de la enfermedad en el anciano (Álvarez-Darriba et al., 1997), y suele ser consecuencia de la mayor prevalencia de patología incapacitante en esta población y de la progresiva disminución de la reserva fisiológica con el envejecimiento (Resnick, 1994; Valderrama y Pérez del Molino, 1997). Por otra parte, la evaluación de la capacidad funcional en pacientes psicogeriátricos, especialmente las habilidades en el cuidado de sí mismo y de relación con el entorno, permiten obtener información referente a aspectos modulares de la enfermedad y del bienestar de las personas mayores (Fernández de Larrinoa et al., 1996).

El estado funcional abarca cuatro dimensiones del individuo: la física, la mental, la emocional y la social. Sin embargo el término "funcional" se utiliza más para, dentro de la esfera física, identificar qué grado de independencia alcanza un individuo en las actividades de la vida diaria y en la deambulación; estas son funciones físicas rutinarias y cotidianas. Baztán et al. (1994) definen las AVD como *"el conjunto de conductas que una persona ejecuta todos los días o con frecuencia casi cotidiana, para vivir de forma autónoma e integrada en su medio ambiente y cumplir con su papel social"*.

En función de su complejidad se distinguen actividades básicas e instrumentales de la vida diaria. Las cuales pasaremos a detallar a continuación:

- Las Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD) son *“el conjunto de actividades primarias de la persona, encaminadas a su autocuidado y movilidad, que le dotan de autonomía e independencia elementales y le permiten vivir sin precisar ayuda continua de otros”* (Baztán et al., 1994). Casi todas las escalas de ABVD incluyen cierta combinación de vestirse, ducharse o bañarse, asearse, andar y alimentarse. Con frecuencia, se añade la movilidad (trasladarse en la cama, de la cama al sillón, subir escaleras...), a los instrumentos de ABVD. Aunque existen ciertas dudas sobre si la continencia debería ser incluida entre las ABVD o entre las funciones fisiológicas, la mayoría de las escalas incluyen la misma, a veces dividida en ítems separados sobre control de esfínter anal y vesical.

Para la evaluación de este tipo de actividades se ha utilizado el **Índice de Barthel**, Barthel Index (IB), este es un instrumento de medida de las ABVD, que fue desarrollado por Mahoney y Barthel en 1965, a partir de la observación por un equipo multidisciplinario que trabajaba con pacientes con patología neuromuscular y/o musculoesquelética en hospitales de crónicos de Maryland.

Este instrumento evalúa la independencia del paciente para realizar diez actividades básicas (ABVD): capacidad para alimentarse, arreglarse, bañarse, ir al aseo, trasladarse (o manejar una silla de ruedas), subir escaleras, control vesical y control de esfínter anal. En cada ítem se asignan puntos al individuo por ser capaz de realizar la actividad independientemente y menos puntos por realizarla con ayuda, pudiendo ser las puntuaciones de 15, 10, 5 ó 0. Se puntúa de 0 a 100 —90 para pacientes limitados en silla de ruedas— (Baztán et al., 1994). Se ha de considerar que el IB no es una escala continua, lo que implica que una variación de 5 puntos en la zona alta de la puntuación —más próxima a la independencia— no es semejante a la misma variación en la zona baja —más cercana a la dependencia— (Baztán et al., 1993 y 1994; Menéndez y San José, 1995; Royal College of Physicians, 1992b). Para facilitar su interpretación, los resultados globales se han agrupado en cuatro categorías de dependencia (Baztán et al., 1994; Granger et al., 1979; Reding, 1990; Royal College of Physicians, 1992b):

- 1) Dependencia total < 20.
- 2) Dependencia grave = 20-35.
- 3) Dependencia moderada = 40-55.
- 4) Dependencia leve > 60.

En comparación con el Índice de Katz, el Índice de Barthel da más importancia a la puntuación de los ítems relacionados con el control de esfínteres y la movilidad,

es decir, el grado de autonomía de la persona. Es especialmente útil en las unidades de rehabilitación, teniendo un gran valor predictivo sobre la mortalidad, el ingreso hospitalario, duración de estancia en las unidades de rehabilitación y de la capacidad para seguir viviendo en la comunidad.

- Las Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (AIVD) son *“las que permiten a la persona adaptarse a su entorno y mantener su independencia en la comunidad”* (Baztán et al., 1994). Incluyen el cuidado del hogar, preparación de comidas, capacidad responsable de usar medicación y dinero, uso de transporte o teléfono y otras. Las AIVD son más difíciles de categorizar y evaluar que las ABVD, ya que experimentan importantes influencias culturales (Valderrama y Pérez del Molino, 1997). A pesar de estos inconvenientes, se han desarrollado distintas escalas para medir las AIVD, presentando éstas una mayor correlación con el estado cognitivo que las escalas de ABVD (Baztán et al., 1994).

Para evaluar las actividades instrumentales se ha empleado el *Índice de Lawton* (IL). Fue desarrollado por Lawton y Brody (1969) y Lawton (1972) en un intento de jerarquización de la conducta humana.

Está compuesto de ocho ítems: capacidad de usar el teléfono, hacer las compras, preparación de la comida (no se entrevista a los hombres), cuidado de la casa (no se entrevista a los hombres), lavado de la ropa (no se entrevista a los hombres), uso de medios de transporte, responsabilidad respecto a su medicación, manejo de sus asuntos económicos. Cada ítem se subdivide, a su vez, en una serie de apartados que pueden ser puntuados con un valor 0 ó 1. Por ejemplo, la capacidad para usar el teléfono se subdivide en cuatro apartados —utiliza el teléfono por iniciativa propia, busca y marca números; o es capaz de marcar números bien conocidos; o es capaz de contestar el teléfono, pero no de marcar; o no usa el teléfono en absoluto—, puntuándose los tres primeros como 1 y el último como 0. La puntuación global de la escala oscila de 0 (dependencia total) a 8 en el caso de mujeres y 5 en el caso de hombres (autónomo).

El uso del IL está ampliamente extendido, mostrando unas características psicométricas (validez, fiabilidad) adecuadas (Baztán et al., 1994), siendo la escala más recomendada para la evaluación de las AIVD (Hendrick et al., 1991; Rubenstein et al., 1988). Además, desde su creación, el IL ha servido de modelo a escalas de AIVD posteriores (Baztán et al., 1994). Por otra parte, ha sido utilizada en nuestro medio por algunos autores para la valoración funcional del anciano (Cruz-Jentoft et al., 1992; Hernández et al., 1992). Por lo tanto, se seleccionó el IL en este estu-

dio por su rapidez y facilidad de aplicación, estar validada internacionalmente y permitir el seguimiento evolutivo del anciano.

**Escala de Sobrecarga del Cuidador (Caregiver Burden Interview)** (Zarit, Reever, y Bach-Peterson, 1980). Adaptación española realizada por Martín, Salvadó, Nadal, Miji, Rico et al. (1996).

Es una escala muy útil para determinar el estrés de los cuidadores de ancianos con demencia, siendo el instrumento más utilizado para evaluar la carga familiar en gerontología. Responde a un enfoque subjetivo de carga, en el que se valoran una serie de sentimientos y percepciones negativas del cuidador principal. La escala consta de 22 ítems en los que el cuidador expresa la frecuencia (0 = Nunca y 4 = Casi siempre) con la que experimenta una serie de sentimientos negativos relacionados con el cuidado de la persona con demencia y cómo percibe que el cuidado está afectando a su salud física, emocional, sus relaciones sociales y situación económica.

Debido a que el cuidado de un anciano con trastornos psiquiátricos produce una sobrecarga emocional superior que si este cuidado se refiere a personas con incapacidad física (Martín et al., 1996), la puntuación de carga obtenida en esta escala resulta ser mejor predictor de institucionalización que el estado mental o los problemas de conducta del receptor de los cuidados. De hecho, la percepción de los déficits por parte del cuidador parece tener un papel predictivo de la carga más relevante que la valoración objetiva del deterioro mediante la exploración neurológica (Garre-Olmo et al., 2000).

Las puntuaciones correlacionan significativamente con síntomas psicopatológicos en el cuidador, con el estado de ánimo y la salud física del cuidador, así como la calidad de la relación entre el cuidador y el receptor de cuidados (Montorio, Izal, López y Sánchez, 1998). Se han encontrado unos aceptables valores de fiabilidad y consistencia interna de la escala. El análisis factorial de la escala revela la existencia de tres factores que explican el 53,8% de la varianza: a/ Impacto del cuidado (sobrecarga), b/ Calidad de la relación interpersonal (rechazo) y c/ Expectativas de autoeficacia (competencia). La escala arrojó una consistencia interna satisfactoria, con un coeficiente alfa de Cronbach de 0,91. Finalmente, el análisis de validez del constructo mostró una fuerte correlación de la sobrecarga del cuidador con su estado de salud mental medido con el *General Health Questionnaire* (GHQ) (Lobo, 1986) y con la presencia de trastornos de comportamiento en el paciente (Martín et al., 1996).

### **Escala de Impresión Clínica Global (ICG) familia y personal "Clinical Global Impression of Change" (CGIC).**

La escala de Impresión Clínica Global tiene como objetivo obtener una valoración global del paciente una vez realizada la entrevista, y a menudo también la realiza el acompañante. Dado que realiza una valoración subjetiva y de percepción de la enfermedad, recoge distintos elementos difíciles de categorizar en otras escalas pero resultan de gran utilidad clínica. La particularidad más importante que se obtiene de la puntuación obtenida de esta escala es su significación clínica, ya que las diferencias en las puntuaciones en el tiempo revelan los distintos cambios resultantes de los tratamientos empleados o de la progresión de la enfermedad (Boothby, Mann y Baker, 1995; Schneider y Olin, 1996).

Las versiones actuales de este instrumento han solventado antiguos déficits de fiabilidad interjueces y la no sensibilidad a los tratamientos farmacológicos empleados (Davis et al., 1992). Uno de los métodos empleados para mejorar el diseño del ICG fue identificar el consenso entre los clínicos quienes formulaban las valoraciones globales, ya que ellos deberían estar de acuerdo en la relevancia del conjunto de comportamientos y otras áreas de información usadas en base a obtener una valoración global.

Olin et al. (1996) destacan una serie de criterios para la adecuación de esta escala en los estudios realizados en pacientes con EA. Entre ellos, el primero hace referencia a la necesidad de incorporar en el estado clínico global la información del cuidador o familiar. En segundo lugar, destacan que aunque es importante la información que se obtiene de la evaluación del estatus mental, la puntuación global obtenida no debiera centrarse únicamente en este aspecto, la incorporación de la habilidad de los sujetos en el lenguaje, el funcionamiento cognitivo global y las pautas de resolución de problemas debiera tenerse en cuenta. En tercer y último lugar, con respecto a los comportamientos no cognitivos del paciente señalan que es un componente esencial en la puntuación global obtenida; entre ellos se podría incluir las habilidades de los pacientes para realizar actividades de la vida diaria, el autocuidado y los juicios sociales.

Los autores señalan la necesidad de centrarse en aquellos comportamientos susceptibles de cambios en el tiempo. Las propiedades psicométricas del CGIC señalan una buena estabilidad a corto plazo y sensibilidad ante el deterioro cognitivo (Schneider et al., 1997).

**Escala de Calidad de Vida. Nottingham Health Profile (NHP)** (1981) de Hunt, McEwen, Williams y Papp (1990), adaptación realizada por Alonso, Anto y Moreno (1990).

El *Nottingham Health Profile* (NHP) es un cuestionario que contiene 46 afirmaciones subjetivas referidas al estado de salud, divididas en seis dimensiones: energía, morbilidad física, reacciones emocionales, dolor, alteraciones del sueño, y aislamiento social. La cumplimentación del cuestionario es simple y rápido, ya que se debe responder SÍ/NO a cada una de las cuestiones formuladas.

El cuestionario consta de dos partes, la primera parte, de 38 ítems divididos en seis dimensiones: energía, movilidad física, reacciones emocionales, dolor, alteraciones del sueño, y aislamiento social, todos ellos relacionados con la salud de la persona. La segunda parte, de ocho ítems, no siempre se aplica, y se pregunta por el impacto de la enfermedad en su vida, tales como el trabajo, vida social y familiar, ocio y tiempo libre, etc.

La escala es un instrumento para detectar cambios en el tiempo en el estado de salud, así como la implicación o el impacto de la enfermedad en los diferentes ámbitos de la vida de la persona. Su utilidad ha sido cuestionada por la falta de discriminación de la extensión de la enfermedad (Kind y Carr-Hill, 1987) y porque no distingue claramente las diferentes dimensiones, pues muchos de los ítems referidos al dolor (por ejemplo, "siento dolor al pasear") se refieren en realidad a movilidad.

## **8. CALENDARIO DE VISITAS Y EVALUACIONES**

Para facilitar el cumplimiento de las visitas se han establecido los intervalos enumerados en la tabla 1.19. Además de estas visitas se han realizado todas aquellas que han sido precisas por razones del tratamiento farmacológico o cualquier otra incidencia que pudiese surgir.

**TABLA 1.19. Escalas utilizadas y visitas previstas Temporalidad conforme los cuestionarios utilizados**

	BASAL	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	FINAL
Demográficos	✓						
Asignación nº paciente	✓						
Entrevistas previas	✓						
Medicación	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Enfermedades	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Tratamientos especiales	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Escala ICG Familia	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Escala ICG Personal	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
MEC	✓		✓		✓	✓	✓
ADAS	✓		✓		✓	✓	✓
Test del Reloj	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
E. Calidad de Vida	✓		✓		✓	✓	✓
Barthel	✓		✓		✓	✓	✓
Lawton	✓		✓		✓	✓	✓
E. Sobre carga Cuidador	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

## 9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### Consideraciones generales

Los análisis de los datos de eficacia y seguimiento del ensayo clínico han sido realizados por los técnicos de la Fundación INTRAS. Los análisis se han realizado sobre la base de intención de tratamiento, salvo cuando se especifica otra cosa. En la tabla 1.20 se identifican las variables del estudio consideradas como principales, y en consecuencia, sobre las que se ha hecho más hincapié, y las variables secundarias, que si bien han resultado de interés constituyen variables que no siempre se han analizado en profundidad.

**TABLA 1.20. Variables principales y secundarias**

Variables principales	Variables secundarias
Puntuación ADAS. Puntuación MEC. Puntuación del Test del Reloj. Puntuación de la Escala de Calidad de Vida. Puntuación ABVD: Barthel y Lawton. Puntuación Escala del Cuidador. Puntuación Escalas ICG familiar y personal.	Impresión clínica global. Costes asistenciales. Red social. Fármacos nootropos.

### **Procedimientos informáticos**

Todos los datos han sido tabulados e introducidos en una base de datos creada expresamente para el presente estudio, introduciendo márgenes de seguridad y reglas de coherencia interna y revisando la información introducida mediante procedimientos normalizados de control. El análisis estadístico ha sido efectuado mediante la versión para PC del SPSS v. 8.0 para Windows.

### **Análisis estadístico**

En el estudio descriptivo se ha pretendido resumir las características de la población de estudio, para lo cual se han utilizado gráficos de sectores, diagramas de barras y tablas de frecuencias para las variables categóricas e histogramas y estadísticos descriptivos para las continuas. También se pretende describir la situación de los pacientes al comienzo del estudio, por medio de estadísticos y diagramas de caja. En cuanto a las medidas empleadas para el estudio descriptivo se emplean tanto medidas de concentración como la media y mediana, como medidas de dispersión como la amplitud y desviación típica.

En cuanto a la evolución de los pacientes se ha tratado de describir la situación clínica en las distintas etapas del estudio, donde se ha procedido a comparar las puntuaciones de las diferentes escalas durante los periodos considerados (basal, tres, seis, doce y dieciocho meses). Para ello se han utilizado medidas de localización como la media y de dispersión como el rango y la desviación típica; siempre prestando atención al tamaño muestral. Como representación gráfica se han utilizado un diagrama de medidas con barras de error, lo que permite la visualización de las pun-

tuciones medias en cada momento temporal, sin perder de vista la dispersión existente, hay que resaltar la importancia que en muchos casos tiene la valoración de la desviación típica, ya que nos da idea de la homogeneidad de las puntuaciones.

Para analizar las posibles relaciones lineales entre escalas, se ha calculado las correlaciones dos a dos, es decir, entre cada par de variables en los diferentes momentos del estudio. La correlación entre dos variables aleatorias X e Y viene dada por la siguiente fórmula:

$$\hat{\rho} = \frac{\text{Cov}(X, Y)}{\sqrt{\text{Var}(X) \text{Var}(Y)}}$$

Para poder decidir si una correlación es lo suficientemente significativa se utiliza una aproximación basada en la distribución normal, hipótesis que se utiliza en el resto del estudio. Asimismo, se han hecho inferencias para estudiar tanto las diferencias de puntuaciones en diversas escalas entre la etapa basal y el resto de los momentos, como las diferencias que se pueden establecer a corto y largo plazo, es decir, entre el momento basal y los tres o seis meses, y entre estos últimos momentos de medida y el último momento temporal.

Para ello, bajo la suposición de normalidad de las puntuaciones, se utiliza un test de muestras apareadas de t de Student (Peña Sánchez, 1989, 1993). En todos los casos la hipótesis nula es el no efecto de tratamiento, es decir la no mejora. Estas pruebas también se utilizan para el grupo control.

Finalmente, se realiza un ANOVA simple de medidas repetidas para comparar la evolución de las puntuaciones entre los grupos experimental y control. Este análisis principalmente estudia tres aspectos. 1) Si la tendencia a lo largo del tiempo ha sido similar para los grupos; 2) Si las puntuaciones se han mantenido constantes a lo largo del periodo estudiado, y 3) Si los grupos han obtenido las mismas puntuaciones, es decir, el efecto del grupo, del tiempo y su interacción.

## **10. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO/INTERVENCIÓN**

El tratamiento ha sido aplicado por los propios profesionales del Centro de Día/Clínica de Memoria. La duración del tratamiento será de 18 meses, aplicándose todos los programas incluidos en el mismo.

Como hemos señalado anteriormente, un programa específico del tratamiento ha sido el entrenamiento cognitivo o psicoestimulación, éste constituye el tratamiento más aceptado, por su utilidad y eficacia, por la mayoría de los autores que trabajan en este tema, especialmente en los casos de enfermedad de Alzheimer en los estadios inicial y leve. Se trata de una intervención que debe iniciarse a partir de una evaluación y diagnóstico neuropsicológico precisos. Se ha de aplicar de forma continuada, sistematizada, reforzadora y estimuladora para el paciente, evitando la rutina y reiteración, y en el que se potencien aquellas actividades que incidan más positivamente sobre las actividades de la vida diaria y que adecuándose a las capacidades y déficit cognitivos del paciente, le sean significativas. Por todo ello, en su aplicación se establecen una serie de fases que deben ser consideradas por todos los terapeutas que lo lleven a cabo:

- Evaluación y diagnóstico neuropsicológico.
- Planificación del programa de intervención.
- Seguimiento de resultados.

Otro aspecto relevante a considerar es el lugar en donde debe aplicarse la intervención, que conviene se realice en unidades especializadas con equipos multidisciplinarios, al igual que sucede en el Reino Unido con las llamadas clínicas de memoria.

## **1. Evaluación y diagnóstico neuropsicológico**

La evaluación y rehabilitación neuropsicológica constituye un elemento crucial del tratamiento del deterioro cognitivo y, en consecuencia, de elevada importancia para toda aquella población que presenta un déficit cognitivo. En general, y al menos en España, la forma de evaluación ante un paciente con déficit cognitivo que acude a un centro de atención es la realización de una evaluación y exploración que incluirá, entre otros, los siguientes aspectos:

*Exploración clínica (anamnesis):* Entrevista al paciente de forma más o menos estructurada en la que se recogen datos sobre antecedentes personales, familiares, ambiente psicosocial en el que se encuentra, enfermedad actual y exploración clínica. Hay que significar la importancia que la edad, sexo e incluso la prominencia manual, entre otros, sobre la recuperación cerebral (Guzmán, 1993). Aunque no es obligado, se propone un modelo de historia clínica psicogeriátrica adaptable a cada realidad asistencial según las necesidades.

**Exploración bioquímica:** Se efectúan una serie de pruebas bioquímicas necesarias para determinar el origen metabólico del deterioro. Al menos se deben valorar la existencia de una anemia, alteraciones hepáticas y/o renales, déficit vitamínicos y alteraciones endocrinas, especialmente de hormonas tiroideas. Se incluye en el modelo de historia clínica.

**Exploración neuropsicológica:** Se trata de efectuar una serie de pruebas y test neuropsicológicos que permitan valorar las capacidades funcionales del paciente o usuario. Existen pruebas de screening como, por ejemplo, el Minimental Test (Folstein, 1975) o Miniexamen cognoscitivo (Lobo, 1980) o la Escala de Pfeiffer, cuyo valor para determinar las capacidades funcionales de la persona es muy limitado, pero que es útil para detección y seguimiento. Hay otras pruebas más específicas y de mayor valor clínico como el test de ADAS que se incluye en todos los estudios de memoria. Además, en nuestro país se dispone del test Barcelona (Peña-Casanova, 1990), o el CAMDEX (Llinás, 1991) que pueden resultar de utilidad cuando se pretenda realizar un estudio más profundo sobre el tema.

Estas últimas baterías permiten determinar con mayor exactitud el deterioro que presenta el paciente y las áreas más afectadas. Sin embargo, tienen el problema de tener que ser aplicados por profesionales especializados y que debido a que se trata de pruebas complejas requieren un tiempo alto de aplicación.

**Exploración neurofisiológica:** Cuando haya disponibilidad de medios es conveniente efectuar una exploración neurofisiológica que permita efectuar una aproximación al funcionamiento cerebral.

**Exploración neurorradiológica:** Esta exploración deberá permitir conocer o determinar la existencia de una alteración estructural cerebral. Permite determinar el grado de atrofia cerebral y su localización, lo cual es de gran importancia para la enfermedad de Alzheimer. Para la obtención de estos datos es especialmente útil la Tomografía Axial Computarizada (T.A.C.) y la Resonancia Nuclear Magnética (R.N.M.). Además, se trata de técnicas radiológicas disponibles y accesibles en prácticamente todas las áreas de salud. Estas técnicas van a ser de gran importancia para complementar la información de la alteración funcional cerebral, si bien no siempre se corresponde la lesión estructural con la afectación funcional.

De todas ellas, quizá la más importante sea la exploración neuropsicológica, la cual va a llevar, cuando está bien realizada, entre dos y tres horas, a partir de la cual se obtendrá un informe que deberá constituir el fundamento clínico para realizar

el diseño del plan terapéutico específico para el paciente. Dentro de la exploración neuropsicológica, sin duda la memoria es la capacidad más importante para valorar en la enfermedad de Alzheimer.

La exploración de la memoria se realiza mediante el empleo de los llamados test de memoria que utilizan diferentes métodos, psicométricos o no, siempre en función del objetivo que se pretenda conseguir: contribución al diagnóstico, estudio de la posible patología orgánica, establecer un determinado pronóstico o un posible deterioro intelectual, evaluar el estado actual de la memoria con la finalidad de establecer un tratamiento o su rehabilitación, etc.

En general se trataría de conocer cómo una persona se diferencia de otra en el funcionamiento de la memoria, qué relevancia puede tener esto para su vida diaria y qué sistemas de apoyo o manipulación ambiental pueden optimizar su nivel de funcionamiento (Thompson, 1986).

Dentro del contexto de la entrevista clínica, el examen de la memoria se lleva a cabo teniendo en cuenta los siguientes parámetros:

1. Lo que el paciente recuerda (memoria reciente y remota).
2. Lo que reconoce o identifica (memoria reciente y remota).
3. Lo que reproduce (memoria inmediata y reciente).

En cuanto a la exploración de la memoria a través de métodos psicométricos, ésta consiste básicamente en la realización de una serie de tareas de aprendizaje simple, con el fin de poder comparar los resultados de la prueba obtenidos por sujetos afectos de algún déficit respecto a la población normal, ello nos permitirá la cualificación objetiva de dicho déficit.

Incluso, si el objeto de la investigación es sólo la amnesia, es necesario estudiar los déficit cognitivos no mnésicos y otros tipos de trastornos de memoria. Hay que tener en cuenta que en todas las pruebas se realiza un input que requiere de procesos como atención, percepción, codificación y procesamiento para luego valorar la capacidad de respuesta. Todos estos factores, entre otros, influyen en la respuesta, además de la memoria, la cual deberá tenerse en cuenta en la interpretación de resultados.

A continuación se describen algunos aspectos relevantes a tener en cuenta en la evaluación y exploración de la memoria:

### **Componentes de la evaluación de la memoria:**

Los cuatro polos básicos en la evaluación de la memoria serían (Smith y Kiloh, 1981): las características individuales de los sujetos, las tareas criterio, la naturaleza del material y las estrategias cognitivas utilizadas.

- **Características individuales:** Serían la edad, salud, inteligencia verbal, los conocimientos, autoevaluación de la memoria, educación, la ocupación y el estado afectivo (depresión y ansiedad), factores situacionales como la suspicacia ante la situación de evaluación y las influencias ambientales. Estas variables pueden influir de forma directa e indirecta en la ejecución de la memoria.

- **Tareas criterio:** Para una tarea dada existen diferentes medidas que evalúan aspectos distintos del funcionamiento y pueden poseer diferentes medidas de sensibilidad. Un ejemplo de ello lo constituyen las tareas de reconocimiento y recuerdo. La primera de ellas es menos sensible a las diferencias relacionadas con la edad, de modo que las personas mayores obtienen mejores resultados en las tareas de reconocimiento (Craik, 1977). Así, los ancianos con demencia obtienen peores puntuaciones en reconocimiento que individuos normales de su misma edad, por lo que puede considerarse que las medidas de reconocimiento son útiles para identificar trastornos cognitivos severos. De esta manera, los ancianos obtienen peores puntuaciones en pruebas de memoria al incrementarse la dificultad de la tarea (Cerella et al., 1980).

- **Naturaleza del material empleado en la tarea:** Por ejemplo la utilización de estímulos familiares disminuye la magnitud de las diferencias en memoria debidas a la edad (Canestrari, 1966; Howell, 1972; Hultsch y Dixon, 1983; Poon y Fozard, 1987; Zaretsky y Halberstam, 1968).

- **Operación interna empleada para cumplimentar la tarea:** Se trata de la codificación, almacenamiento, imaginación, recuperación, ensayo, etc.

En consecuencia, cuando se evalúa la memoria de una persona es conveniente tener en cuenta todos estos aspectos ya que la valoración final de los rendimientos del sujeto en las pruebas que se le apliquen dependerá de estos factores.

### **Criterios para la utilización de las técnicas de medida:**

En cuanto a los materiales y estrategias a utilizar en los métodos de evaluación se deberían tener en cuenta, entre otros, los siguientes aspectos:

- Los materiales y el procedimiento han de ser ecológicamente representativos (Erickson et al., 1980; Ferris y Reisberg, 1991).
- El instrumento deberá tener formas alternativas para aquellas personas incapaces de emitir respuestas verbales o motoras.
- Es mejor realizar exámenes repetidos en el tiempo que un sólo examen (Erickson et al., 1980).
- La prueba debe contener criterios que permitan evaluaciones adicionales, tratamientos, cuente con baremos para los distintos grupos de edad y posea validez y fiabilidad.
- Son preferibles los test que proporcionan información cualitativa y cuantitativa y estén adaptados a la mayor lentitud de los ancianos.
- Examen de las autopercepciones sobre el funcionamiento de la memoria y de componentes de memoria que abarquen el continuo de procesamiento de la información mediante pruebas de ejecución.

Una vez realizada la evaluación y diagnóstico, se recomienda realizar una serie de aspectos prácticos en el tratamiento del deterioro cognitivo asociado a la enfermedad de Alzheimer o demencia en general, se recomienda lo siguiente (Kurz, 1998):

a) Informar al paciente y cuidador sobre el trastorno. Para ello se pueden emplear, además de la información verbal, distintos manuales prácticos de información a pacientes y familiares sobre la enfermedad de Alzheimer y su progreso. Dado el gran número de manuales sobre el tema recomendamos emplear aquel que se adapte más a la capacidad comprensiva de la familia y/o paciente, y esté disponible en la zona de intervención.

b) Señalar los efectos que es posible esperar, cuándo se pueden producir y durante cuánto tiempo. Estos dos primeros puntos deben en todo caso ser ponderados según la cultura y capacidad de comprensión del paciente y miembros de la familia. Este aspecto será importante para que el paciente conozca los procesos que intervienen en la memoria (metamemoria) y aproveche al máximo sus capacidades cognitivas. Para intervenir en este aspecto se ha elaborado el Manual de Entrenamiento en Memoria: «La memoria. Conocerla y mejorarla».

c) Sensibilizar a los pacientes y cuidadores para valorar las áreas de cognición, conducta y actividades de la vida diaria que tienen más probabilidad de cambiar tanto por el tratamiento como por la evolución de la enfermedad.

d) Promover a los cuidadores para que faciliten la estimulación de funciones

cognitivas del paciente, así como favorecer la inclusión del paciente en las rutinas diarias. Todo ello puede mejorar los efectos del fármaco y de la intervención cognitiva.

e) Sugerir el uso de un diario del cuidador para controlar la evolución clínica del proceso.

## **2. Planificación del Programa de Intervención**

A pesar de que numerosos estudios clínicos realizados con pacientes con Alzheimer han empleado distintas estrategias para facilitar la memorización o estimularla, éstos han obtenido pocos beneficios. Ello ha llevado en ocasiones a planteamientos nihilistas respecto a la intervenciones en este tipo de pacientes. Sin embargo, cada vez son más las evidencias que prueban la eficacia de este tipo de intervención en la enfermedad de Alzheimer leve.

Las características generales que deben guiar la intervención en este tipo de pacientes es el siguiente (Bäckman, 1992):

a) La intervención debe basarse en las habilidades cognitivas que aún están conservadas en la enfermedad de Alzheimer, en lugar de aquellas que están muy deterioradas. Esto lleva a que hay que centrarse en actividades de memoria implícita que está más preservada en enfermos de Alzheimer; actividades que incluyan el aprendizaje psicomotor.

b) Los programas de entrenamiento cognitivo deben integrar todas las funciones cognitivas y no sólo unas pocas. Deben ser multifactoriales, los cuales superan ampliamente a los unifactoriales (Bäckman, 1990). Además, es conveniente que se aplique de forma intensiva, al menos dos o tres días por semana, e incluso y cuando sea posible es conveniente llegar a aplicarlo los seis días de la semana. Todo ello hace recomendable, cuando la capacidad comprensiva del cuidador sea suficiente, desarrollar tareas complementarias en casa para poder mejorar los rendimientos. Igualmente, los tratamientos deberán ser aplicados durante un período de tiempo importante, no inferior a los seis meses, ya que en estos casos los resultados serán más pobres.

c) Es conveniente incluir a los familiares y cuidadores en el tratamiento. Ya se ha comentado lo importante de generalizar el programa de intervención a casa y que sea lo más intensivo posible. Para ello será preciso contar con la colaboración de

los familiares. Igualmente, la actuación de los familiares y cuidadores puede reducir el nivel de angustia y ansiedad cuando se realizan los ejercicios cognitivos (Cavanaugh et al., 1989).

d) El proceso de recuerdo debe ser reforzado y facilitado con diversas ayudas. Se trata de realizar una intervención guiada con los objetivos bien marcados y de forma progresiva. Se debe evitar que el paciente realice ejercicios sin gradación y sin control y seguimiento. Para ello es muy conveniente el empleo de técnicas mnemotécnicas.

e) Las sesiones no deben ser muy largas ya que producen un efecto contrario al deseado al desmotivar al paciente (Verhaeghen et al., 1992). Se recomiendan sesiones de 30-50 minutos cuando se trata de una estimulación cognitiva simple (aplicación del programa GRADIOR) o de una hora y media cuando se trata de la intervención con técnicas mnemotécnicas y sesiones de conocimiento de la memoria. El objetivo de la estructuración temporal de las sesiones tienen como objetivo evitar la pérdida de motivación y la fatiga cognitiva, ya que puede hacer que los efectos beneficiosos de la intervención se vayan perdiendo.

f) Es conveniente alternar sesiones de grupo con otras individuales. El interés de las intervenciones grupales es probable que se fundamente en la comparación social y los sentimientos positivos de autoeficacia, reactivación, apoyo mutuo y refuerzos con los terapeutas (Verhaeghen et al., 1992). Sin duda, todo ello influirá positivamente en la motivación. En nuestro medio, aunque en grupos de personas con trastorno cognitivo asociado a la edad, Montejo et al. (1999) comprueban una mejoría del estado de ánimo en los grupos de intervención, lo cual asocian a la intervención grupal. Se plantea así el grupo como un escenario de ayuda mutua, autorreflexión, incremento de autoestima, percepción de control sobre los problemas de memoria, transferencia de emociones e incremento de relaciones interpersonales. Hay que tener en cuenta que las alteraciones del lenguaje que acompañan a la enfermedad de Alzheimer y su disminución de rendimientos cognitivos con frecuencia llevan al enfermo al aislamiento que puede compensarse con la intervención grupal.

Es importante lograr que tanto el paciente como el cuidador estén suficientemente motivados para realizar el entrenamiento cognitivo.

El tratamiento propiamente dicho se subdivide en cinco programas básicos que son los siguientes:

- I. Sistema GRADIOR de entrenamiento cognitivo.
- II. Programa de entrenamiento de la memoria.
- III. Programa de conocimiento de la memoria y metamemoria.
- IV. Programa de entrenamiento físico.
- V. Programa de habilidades sociales y orientación a la realidad.

### **I. Sistema GRADIOR de entrenamiento cognitivo**

Nuestra propuesta es el sistema de rehabilitación cognitiva de la Fundación INTRAS a través de ordenador, programa GRADIOR. Está basado en nuevas tecnologías multimedia, y constituye un programa de software que permite la interacción directa del usuario con el ordenador, el cual dirigiría la rehabilitación neuropsicológica, según unos parámetros introducidos previamente por el terapeuta, quien podría disponer de informes de seguimiento de la rehabilitación del paciente. Se trata de una herramienta de gran flexibilidad que permite la adaptación individualizada a un gran número de usuarios, según su deterioro o discapacidad.

El proyecto de Fundación INTRAS para rehabilitación cognitiva por ordenador, GRADIOR, tal y como se ha diseñado, dispone de los siguientes módulos:

- **Gestor clínico:** En donde el terapeuta puede recoger todos los datos clínicos del usuario, diagnóstico, medicación y valoración neuropsicológica, registrando los resultados de las escalas evaluativas que ha utilizado. El acceso a este módulo es mediante una clave, de forma que sólo es el terapeuta responsable el que puede acceder a estos datos.

- **Gestor de tratamientos:** Permite al terapeuta diseñar los tratamientos de rehabilitación de forma personalizada según las características que presentan los pacientes o usuarios. El terapeuta elige los ejercicios adaptando el nivel de dificultad y el tiempo de sesión al déficit cognitivo que presenta el usuario.

- **La sesión:** Consistente en la aplicación sistematizada de las pruebas seleccionadas por el terapeuta. Se trata del desarrollo del programa de rehabilitación propiamente dicho. Cuando se conecta el programa aparece una pantalla en el que figuran las fotos del paciente junto a su nombre, quien al tocar su propia foto pone en marcha el mecanismo por el cual se suceden las distintas pruebas de rehabilitación. Antes de iniciar el programa se solicita una clave de acceso que está representado por una figura o imagen. El objetivo de este sistema es impedir que un paciente pueda tocar una foto que no se corresponda con la suya y realizar el pro-

grama de rehabilitación de otro paciente. Así se pretende dar a cada paciente una clave, la cual le será dado con una tarjeta/pegatina que podrá llevar consigo y que le permitirá, tras la identificación de su foto, identificar la clave asociada. De este modo, y en el caso de tener problemas de memoria podrá consultar la tarjeta/pegatina que podrá llevar en uno de los bolsillos.

Tras este proceso se inicia la sesión de rehabilitación en donde se sucederán las distintas pruebas, según las haya escogido el terapeuta y con un nivel de dificultad preestablecido.

La sistemática es la explicación previa de la tarea, la cual se hace según dos canales sensoriales, auditivo y visual, que están coordinados y acoplados para realizarse simultáneamente. Tras la explicación hay un tiempo durante el que permanece expuesto, mediante un mensaje escrito en pantalla, la explicación de la prueba, facilitando de este modo la asimilación por parte del paciente de las instrucciones de la prueba.

- **Gestor de informes:** El terapeuta podrá llevar a cabo el seguimiento de la ejecución de los pacientes o usuarios, comprobando su evolución a través de los tratamientos establecidos o mediante la evolución en una modalidad cognitiva determinada. El gestor permite obtener el porcentaje de aciertos, fallos y tiempos de reacción. Obtener listados y gráficos.

En la tabla 1.21 se describen los aspectos que se tratan para la rehabilitación.

De este modo se entrenan y mejoran los mecanismos cognitivos implicados en los procesos memorísticos. Posteriormente y mediante el llamado principio de transferencia del aprendizaje, se plantea que con la recuperación o mejoría de las funciones cognitivas básicas con el entrenamiento, este incremento de capacidades es transferida posteriormente a las actividades de la vida diaria.

Para la aplicación de este programa de psicoestimulación el paciente se sienta enfrente del ordenador y éste le va aplicando distintos ejercicios cognitivos cuyos objetivos son:

- Mejorar la capacidad de atención-percepción del paciente.
- Prevenir el deterioro de las funciones conservadas.

Por las características de la EA este programa no va dar lugar a mejorías significativas y más bien su eficacia va a estar en prevenir la progresión de la enfermedad

**TABLA 1.21. Funciones y modalidades cognitivas**

Funciones cognitivas a entrenar	Modalidades
Atención	Atención Selectiva Visual Atención Sostenida Atención Vigilancia Atención Selectiva Auditiva
Orientación espacio-temporal	Orientación Temporal Orientación Espacial
Memoria	Memoria Verbal (Inmediata, MCP, MLP) Memoria Icónica Memoria Auditiva Memoria Numérica directa/inversa Memoria Span
Percepción	Percepción Auditiva Colores Percepción Colores Gráfica/texto Percepción Tamaños Percepción Formas Percepción Rostros Reconocimiento de ritmos y sonidos
Cálculo	Concepto de cantidad Identificación de números Manejo de números Operaciones aritméticas Resolución de problemas

evitando el deterioro de funciones hasta entonces conservadas. Esto se va a reflejar en los test evaluadores en una permanencia en el nivel cognitivo en que se encuentra y no tanto en una mejoría.

En todos los casos se incluyen pruebas de atención y percepción, el resto se va modificando y se pondrán niveles de dificultad que el paciente resuelve con cierta eficacia. De este modo se promueve que el paciente reciba refuerzos con frecuencia, con lo que se incrementa la autoestima. En la aplicación debe participar un auxiliar que explique al paciente cualquier dificultad que surja o intervenga en caso de problemas técnicos. Es deseable que se apliquen seis sesiones a la semana, sin embargo, lo habitual es que sean dos o tres, ya que en muchas ocasiones el paciente se fatiga o le cuesta, sobre todo en los primeros meses de la aplicación, hacer ejercicio mental. Con el tiempo, los días de aplicación se pueden ir incrementando. El tera-

peuta valorará cada quince días los resultados del paciente con el ordenador y readaptará el programa de sesiones terapéuticas a la nueva situación, tratando siempre de adecuar el nivel de dificultad de las sesiones con los rendimientos del sujeto.

En el desarrollo de este estudio se ha contado con numerosos ordenadores con pantalla táctil por Centro de Día/Clínica de Memoria para realizar este programa. Se han establecido 2-3 sesiones por semana, con una duración cada una de 30-50 minutos como media, si bien en los casos en que era posible, el número de sesiones se ha incrementado hasta hacerlas diarias. La heterogeneidad en la aplicación de las sesiones ha sido para que la intervención se asemejase al máximo posible con la realidad de la práctica clínica habitual. Las sesiones terapéuticas se han adaptado a las características y posibilidades clínica de cada paciente.

Cada función y modalidad cognitiva ha conllevado la aplicación de una serie de pruebas informatizadas parametrizadas según unos niveles de dificultad establecidos con anterioridad. Los resultados de ejecución de los sujetos en estas pruebas han quedado registrados en el ordenador, de modo que se permite su incorporación posterior al análisis estadístico.

## **II. Programa de entrenamiento de la memoria**

Paralelamente al tratamiento con el programa GRADIOR, se realizó un entrenamiento específico de una de las funciones cognitivas más afectadas en enfermos de Alzheimer, la memoria. Se sigue una metodología que trabaje todos los aspectos de la memoria, con ejercicios prácticos y ayude a entrenar y mantener todos los aspectos relacionados con el recuerdo y reconocimiento.

La sistemática de este programa de memoria consiste en la realización de una serie de ejercicios relacionados con la memoria en sus fases de almacenamiento, registro y recuperación. Además, se incorporan estrategias de resolución de olvidos cotidianos y orientación témporo-espacial. Se realizarán sesiones de una hora y media de duración durante dos días a la semana, dirigidas por uno de los profesionales del centro formados anteriormente en el programa. Este programa se complementa con el anterior y tratan, entre ambos, de estimular la capacidad cognitiva.

El programa se presenta en un documento adjunto. El programa trata de entrenar y enseñar métodos y estrategias que favorezcan el aprendizaje y el recuerdo (técnicas mnemotécnicas). Se aplica en grupos de seis a ocho personas que favorezcan la relación entre los pacientes y mejoren su motivación. Para el caso de las per-

sonas con enfermedad de Alzheimer, cada sesión se repite en dos ocasiones de modo que se avanza una sesión a la semana. El programa cubre quince semanas, tras las cuales se realizan ejercicios o juegos cognitivos durante seis semanas para volver a aplicar las técnicas. Se observa en cada nueva aplicación cuáles de las técnicas aprendidas persiste y cuál está empleando en la vida diaria. Se debe utilizar el grupo para promover el empleo y generalización de las estrategias aprendidas.

### **III. Programa de conocimiento de la memoria y metamemoria**

Siguiendo el programa desarrollado en el libro "La memoria: Conocerla y mejorarla", la aplicación de éste se ha llevado a cabo tanto con el paciente como en colaboración con un miembro de la familia, y mediante un lenguaje sencillo y comprensible se han desarrollado aspectos básicos del funcionamiento de la memoria. Además, se han propuesto ejercicios para ser realizados en casa, todo lo cual supone un buen complemento a la intervención que se realiza en el centro. Además, los contenidos de este programa son reforzados por el anterior en el que en muchas de las sesiones se explica el funcionamiento de la memoria y los aspectos más básicos de la misma.

### **IV. Programa de entrenamiento físico**

La forma física implica la capacidad para afrontar un esfuerzo físico. Esto conlleva varios aspectos fundamentales como son la fuerza, resistencia, flexibilidad, coordinación y equilibrio. Se plantea, pues, un programa paralelo y complementario al resto que implique el mantenimiento y entrenamiento en estos aspectos.

En general se busca mejorar la psicomotricidad del paciente, lo cual le llevará a una mejora de su capacidad cognitiva y de una mayor autonomía personal. Se proponen una serie de ejercicios que se realizan de forma individual y que se adaptan a las características específicas de cada persona. Se les da unas tablas de ejercicios para que realicen en casa y se hace un seguimiento de la actividad que allí desarrollan.

### **V. Programa de habilidades sociales y orientación a la realidad**

Las habilidades para cuidar de sí mismo y participar en el entorno próximo representan un factor fundamental para la salud y la calidad de vida de las personas, en general, y sobre todo de aquellas personas que presentan algún tipo de deterioro que pueda repercutir negativamente en sí mismo y en el entorno.

Se propone, de forma paralela al entrenamiento cognitivo, un entrenamiento conductual basado en el desarrollo y mejoramiento de habilidades sociales llevando a cabo ejercicios para entrenar en actividades de la vida diaria y orientación a la realidad como complemento. Lo mejor en su aplicación en enfermedad de Alzheimer es que al contrario que sucede con los rendimientos cognitivos, en el caso del entrenamiento e intervención en las habilidades de la vida diaria, ésta debe producirse cuando la actividad que se quiera recuperar esté ya muy deteriorada (Bäckman, 1992). Sólo así resulta eficaz el tratamiento, y se debe tener en cuenta también que a mayor deterioro la eficacia de estas técnicas disminuye.

Uno de los aspectos que se van deteriorando es la conservación de las coordenadas básicas espacio-temporales e históricas necesarias en la vida cotidiana. La orientación a la realidad es, pues, uno de los aspectos de intervención básica en las personas que presentan deterioro cognitivo.

Los ejercicios estarán estructurados en:

- Ejercicios para las habilidades sociales.
- Ejercicios para el entrenamiento a la vida autónoma (actividades de la vida diaria).
- Ejercicios en función de la actividad.

Como técnicas psicológicas se emplean el Role-Playing y el modelado principalmente, aunque según las características de los usuarios al programa se pueden utilizar otras técnicas. El empleo de estas técnicas es complementario y específico de cada persona o grupo de personas, de modo que sólo si esa habilidad se ha perdido se diseña una técnica para poder recuperarla. La intervención con estas técnicas se debe realizar especialmente entre paquetes de sesiones de entrenamiento en memoria y estimulación cognitiva, y su duración viene determinada por la recuperación de la función, de lo cual nos informará el familiar o cuidador del paciente. No obstante, y para el caso de personas con enfermedad de Alzheimer leve, este programa tiene un papel secundario.

Así pues, la metodología presentada es una combinación de técnicas que pretenden intervenir en los aspectos tanto cognitivos, físicos como conductuales de los sujetos participantes para conseguir un tratamiento integral y multifactorial que repercute en todos los aspectos de la calidad de vida del propio sujeto, así como del entorno más cercano.

### **3. Seguimiento de los resultados**

Se ha detallado específicamente en apartados anteriores el seguimiento de los pacientes a los cuales se les ha aplicado el programa, con el objetivo de valorar los efectos del tratamiento e intervención, tanto en el paciente y el cuidador sobre las capacidades cognitivas del paciente, su bienestar y su calidad de vida. Además, conviene destacar que el programa GRADIOR recoge los rendimientos de todas y cada una de las sesiones, con lo que el terapeuta puede obtener periódicamente los rendimientos del paciente y así poder conocer los progresos que éste puede estar haciendo. Lo que conllevaría a realizar informes del sistema cada quince días para, de ese modo, poder realizar un seguimiento preciso de la evolución del paciente y adaptar las sesiones de psicoestimulación a la situación real del mismo.



## CAPÍTULO 4. RESULTADOS

### 1. ANÁLISIS DESCRIPTIVOS

Se expondrán a continuación los diferentes resultados relativos a las distintas variables evaluadas mediante los cuestionarios utilizados en el estudio, atendiendo a los diferentes momentos temporales en los que se realizaron las mediciones.

Los análisis descriptivos relativos a los valores obtenidos en el Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) tanto en la escala cognitiva como en la no cognitiva, se señalan en la tabla 4.1, donde se detalla para cada una de las escalas tanto el número de pacientes como el rango de puntuaciones y la media y desviación típica para cada momento temporal. A través del intervalo temporal, las medias son más o menos similares, a pesar del aumento de la variabilidad y a la pérdida de sujetos debido a la mortandad experimental y real.

En la subescala cognitiva la mayor variabilidad se detecta a los doce meses, en el cual aparece un rango que va desde 4,33 hasta 56; a los dieciocho meses, los valores son más o menos los mismos que en el momento anterior. En relación a la subescala no cognitiva, las puntuaciones son similares, pero a los doce meses el rango es mayor, ya que va desde 1 hasta 29. A los dieciocho meses, los valores son menores en comparación del resto de los momentos temporales.

En relación al Mini-Examen Cognoscitivo (MEC), se observa en la tabla 4.2 los estadísticos descriptivos para cada momento temporal, donde apenas se producen variaciones en las medias globales, ya que oscilan entre 23,43 y 25,05. De otra manera, los pacientes se sitúan entre la categoría de deterioro leve y borderline propuesta por dicho cuestionario.

**TABLA 4.1. Estadísticos descriptivos de las subescalas cognitiva y no cognitiva del test ADAS en distintos momentos temporales**

ADAS		N	MÍN.	MÁX.	M.	D.T.
<b>COGNITIVO</b>	Basal	54	4,67	43,33	21,67	9,21
	6 meses	41	2,33	54,33	20,37	9,63
	12 meses	32	4,33	56,00	21,49	12,57
	18 meses	28	6,00	54,33	21,49	12,28
<b>NO COGNITIVO</b>	Basal	54	,00	17,00	6,00	4,11
	6 meses	41	1,00	14,00	4,44	2,94
	12 meses	32	1,00	29,00	5,22	5,97
	18 meses	28	1,00	12,33	3,62	2,23
	N válido (según lista)	28				

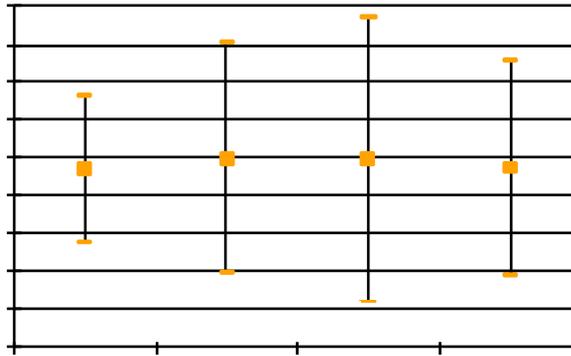
**TABLA 4.2. Estadísticos descriptivos del MEC en los distintos momentos temporales**

	N	MÍN.	MÁX.	M.	D.T.
Basal	54	15	34	23,43	4,55
6 meses	41	7	35	25,05	6,24
12 meses	33	8	35	24,79	7,32
18 meses	27	9	33	23,74	7,17
N válido (según lista)	27				

No hay una homogeneidad consistente, debido a la mortandad experimental a través de los distintos momentos temporales. De hecho, a los doce meses, momento en el cual veintiún pacientes han abandonado el estudio, y posiblemente debido a ello, la variabilidad es mayor, ya que el rango oscila entre 8 y 35 (fig. 4.1).

En general, hay una estabilización en las medias con ligera tendencia no significativa, de mejoría de la función cognitiva. En este sentido, hay que denotar que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cada momento de medida entre los que abandonaron el estudio y los que continuaron en el mismo. Ya se indicó en el apartado población, material y método que los motivos de abandono estuvieron vinculados principalmente a motivos ajenos a la evolución clínica de la enfermedad de Alzheimer.

**FIGURA 4.1. Media  $\pm$  Desviación típica del test del MEC**



Hay que señalar en este momento, que en algunos casos se admitió un MEC inferior a 24 cuando las habilidades sociales y las actividades de la vida diaria estaban conservadas y el GDS correspondía a una enfermedad de Alzheimer leve. En este sentido, es importante significar que éstos fueron casos excepcionales que su pérdida hubiese desdibujado la heterogeneidad que existe tras la definición de enfermedad de Alzheimer leve.

Lo mismo sucede, pero al contrario, con los casos que inicialmente parecían mostrar un no deterioro cognitivo según el MEC pero que habían sido identificados como personas con enfermedad de Alzheimer leve mediante la valoración de las Actividades de la Vida Diaria y otros test cognitivos, como el test del Reloj o el ADAS-Cog. Aunque en los criterios de inclusión inicialmente se consideró el MEC como *goldstandard*, su capacidad diagnóstica es reducida y hay falsos positivos y falsos negativos, como se ha señalado en la descripción del test.

En este estudio, y debido a realizar una batería amplia de test neuropsicológicos y de actividades de la vida diaria, se pudieron identificar esos falsos positivos y falsos negativos e incluirlos en el estudio. En consecuencia, los casos que se salen del rango inicialmente prefijado para el MEC como indicativo de enfermedad de Alzheimer leve son los que corresponden tanto a falsos negativos (superación del límite superior) como a falsos positivos de Alzheimer moderado (superación del límite inferior).

En cuanto al test del Reloj, hay un incremento de los valores medios desde el momento basal hasta los seis meses, para luego descender éstos hasta el final del estudio. La variabilidad de las puntuaciones obtenidas en un primer momento es alta, para luego descender de los tres a los seis meses, y posteriormente aumentan hasta finalizar el periodo de estudio (tabla 4.3).

**TABLA 4.3. Estadísticos descriptivos del test del Reloj en los diferentes momentos de medida**

	<b>N</b>	<b>MÍN.</b>	<b>MÁX.</b>	<b>M.</b>	<b>D.T.</b>
Basal	54	1	15	9,35	4,22
3 meses	48	2	15	10,06	3,75
6 meses	41	0	15	10,66	3,72
9 meses	31	3	15	10,42	3,99
12 meses	29	0	15	9,00	4,89
18 meses	28	2	15	9,18	4,48
N válido (según lista)	28				

La Impresión Clínica Global (ICG), tanto en la valoración familiar como personal evaluada en todos los momentos temporales propuestos en el estudio, presentan cierta homogeneidad. En todos los momentos se ha obtenido un valor mínimo de dos y lo más frecuente es un valor máximo de seis. A pesar de estas puntuaciones tan extremas, los valores medios obtenidos se sitúan entre las categorías de leve y moderado propuestas por el cuestionario (tabla 4.4).

Con respecto al índice Lawton, hay una homogeneidad muy consistente a través de los distintos momentos temporales, es decir, se mantiene la variabilidad a pesar de que disminuyen el número de pacientes. Las puntuaciones obtenidas van de un mínimo de 0 hasta un máximo de 8 puntos, las medias oscila en torno a 5 puntos, y las desviaciones típicas entre 2,54 y 2,85. Los valores obtenidos indican que estos pacientes tiende a alcanzar puntuaciones que señalan una mayor autonomía, sobre todo teniendo en cuenta que en los análisis realizados se ha incorporado tanto a hombres como a mujeres (tabla 4.5).

**TABLA 4.4. Estadísticos descriptivos del test ICG Familiar y Personal en los diferentes momentos de medida**

		<b>N</b>	<b>MÍN.</b>	<b>MÁX.</b>	<b>M.</b>	<b>D.T.</b>
<b>FAMILIAR</b>	Basal	54	2	7	3,52	1,26
	3 meses	48	2	6	3,27	1,18
	6 meses	41	2	6	3,29	1,19
	9 meses	31	2	6	3,42	1,34
	12 meses	29	2	6	3,41	1,43
	18 meses	28	2	6	3,29	1,36
<b>PERSONAL</b>	Basal	54	2	6	3,31	1,21
	3 meses	48	2	6	3,10	1,04
	6 meses	41	2	5	3,22	1,01
	9 meses	31	2	5	3,29	1,19
	12 meses	29	2	6	3,31	1,26
	18 meses	28	2	5	3,21	1,17
	N válido (según lista)	28				

**TABLA 4.5. Estadísticos descriptivos del test Lawton en los diferentes momentos de medida**

	<b>N</b>	<b>MÍN.</b>	<b>MÁX.</b>	<b>M.</b>	<b>D.T.</b>
Basal	54	0	8	4,98	2,54
6 meses	41	0	8	4,85	2,73
12 meses	32	0	8	4,59	2,85
18 meses	28	0	8	4,93	2,73
N válido (según lista)	27				

Con respecto a la escala Barthel, parece que el efecto del tamaño de la muestra puede estar afectando a los resultados, ya que a medida que avanzan los momentos temporales, con la consiguiente pérdida de sujetos, la desviación típica aumenta. A los dieciocho meses, la variabilidad disminuye, ya que los valores mínimos obtenidos por los últimos 28 sujetos corresponden a una puntuación de 50, la puntuación máxima sigue siendo 100. Los valores medios obtenidos por los pacientes en los distintos momentos temporales son cercanos a 100 (tabla 4.6).

**TABLA 4.6. Estadísticos descriptivos del test de Barthel en los diferentes momentos de medida**

	<b>N</b>	<b>MÍN.</b>	<b>MÁX.</b>	<b>M.</b>	<b>D.T.</b>
Basal	54	45	100	93,98	9,68
6 meses	41	25	100	91,46	15,13
12 meses	32	20	100	87,97	18,70
18 meses	28	50	100	90,00	14,14
N válido (según lista)	28				

En relación a la escala del Cuidador, se detecta una variabilidad mayor, debido a que la desviación típica alcanza mayores valores a los nueve y doce meses, con respecto a las puntuaciones obtenidas en los otros momentos temporales. Los valores medios obtenidos en los distintos momentos temporales indican que la sobrecarga del cuidador está situada en categorías inferiores de la escala analizada (tabla 4.7).

**TABLA 4.7. Estadísticos descriptivos de la escala del Cuidador en los diferentes momentos de medida**

	<b>N</b>	<b>MÍN.</b>	<b>MÁX.</b>	<b>M.</b>	<b>D.T.</b>
Basal	52	0	76	15,86	17,18
3 meses	48	0	67	17,77	17,05
6 meses	40	0	63	17,05	14,98
9 meses	31	0	61	18,03	18,33
12 meses	29	0	71	19,10	19,06
18 meses	26	0	43	15,80	14,81
N válido (según lista)	25				

En el cuestionario de Calidad de Vida, los valores medios no difieren a través de los momentos temporales, pero la variabilidad incrementa a medida que aumenta el periodo temporal del estudio. La puntuación máxima a través del periodo de estudio se detecta a los doce meses y la menor a los seis meses. Los valores obtenidos indican que a mayor puntuación obtenida en el cuestionario el paciente refiere mayor calidad de vida, lo que refleja que los pacientes con EA refieren una buena calidad de vida (tabla 4.8)

**TABLA 4.8. Estadísticos descriptivos del cuestionario de Calidad de Vida en distintos momentos temporales**

	<b>N</b>	<b>MÍN.</b>	<b>MÁX.</b>	<b>M.</b>	<b>D.T.</b>
Basal	52	20	44	32,63	5,97
6 meses	41	23	44	33,95	5,76
12 meses	32	25	45	38,28	6,04
18 meses	28	20	45	33,07	6,79
N válido (según lista)	28				

## 2. ANÁLISIS CORRELACIONAL

Con respecto al objetivo específico relativo a la existencia de interrelaciones entre las escalas utilizadas para detectar el deterioro mental y la capacidad funcional del paciente con Alzheimer, se realizaron análisis correlacionales de las escalas propuestas en los distintos momentos temporales. El establecimiento de dimensiones, compuestos por distintos instrumentos de medida, revelarán si éstas se pueden mantener a lo largo del período de estudio. Para ello, en las tablas 4.9 y 4.10 se muestra una matriz de intercorrelaciones entre las distintas subescalas empleadas en el estudio.

Es necesario tener en cuenta que en la tabla 4.9 se muestran encima de la diagonal principal las interrelaciones correspondientes a los seis meses; y por debajo de la misma, las correspondientes al momento basal. En la tabla 4.10 se sigue el mismo procedimiento, por encima de la diagonal se detallan las intercorrelaciones de los instrumentos empleados a los dieciocho meses, y por debajo las correspondientes a los doce meses.

En un primer momento, observamos cómo las escalas de miden actividades instrumentales (Lawton) muestran una mayor correlación con el estado cognitivo que la escala Barthel que mide actividades básicas. La percepción del estado y cambio tanto de la familia como del paciente, muestran una mayor relación con los aspectos funcionales evaluados mediante el Lawton. En relación a aquellas escalas que miden la capacidad cognitiva, vemos un relación mayor entre el ADAS cognitivo y el MEC, menor relación presentan estas dos últimas con el test del Reloj. A los seis meses, observamos cómo varían las estructuras de las relaciones observadas en el momento anterior, el Barthel en este momento muestra una relación

más consolidada con escalas de tipo cognitivo, tanto o más que el Lawton. Y aquellas escalas que miden la capacidad cognitiva del paciente están más intercorrelacionadas (tabla 4.9).

**TABLA 4.9. Índices de correlaciones entre los cuestionarios utilizados al inicio y seis meses del estudio**

		6 MESES									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
<b>LINEA BASAL</b>	<b>1. ADAS Cognitivo</b>	Índices		.56**	-.73**	.69**	.73**	.63**	-.80**	-.72**	-.65**
		N		41	35	37	37	31	38	35	36
	<b>2. ADAS no Cognitivo</b>	Índices			-.53**	.44**	.41**	.50**	-.41*	-.43**	-.35*
		N			35	37	37	31	38	35	36
	<b>3. Barthel</b>	Índices	-.41**	-.46**			-.36**	-.59**	.70**	.60**	.56**
		N	54	54			36	30	37	36	36
	<b>4. ICG Familiar</b>	Índices	.62**	.30**	-.28*		.90**	.63**	-.48**	-.64**	-.52**
		N	54	54	54		41	31	38	36	36
	<b>5. ICG Personal</b>	Índices	.60**	.38**	-.27*	.91**		.63*	-.57**	-.66**	-.54**
		N	54	54	54	54		31	38	36	36
	<b>6. Escala Cuidador</b>	Índices	.61**	.41**	-.37**	.63**	.60**		-.63**	-.63**	-.54*
		N	51	51	51	51	51		31	31	31
	<b>7. MEC</b>	Índices	-.73**		.46**			-.35*		.64**	.60**
		N	54		54			51		35	37
	<b>8. Reloj</b>	Índices	-.50**		.30*	-.35**	-.34*	-.30*	.43**		.52**
		N	54		54	54	54	51	54		36
	<b>9. Lawton</b>	Índices	-.68**	.40**	.39**	-.61**	-.62**	-.54**	.38**	.30*	
		N	54	54	54	54	54	51	54	54	

\*\* Significación al nivel 0,01 (bilateral).

\* Significación al nivel 0,05 (bilateral).

A los doce meses vemos cómo las dos escalas empleadas para medir el estado funcional del paciente, Lawton y Barthel, están correlacionadas con aquellas escalas que miden aspectos cognitivos de los pacientes. La percepción del estado y cambio tanto de la familia como del paciente, tienen una relación más fuerte con las actividades instrumentales de los pacientes (Lawton) que con las actividades básicas. Se

sigue observando una fuerte intercorrelación entre aquellas escalas que evalúan capacidades cognitivas (ADAS cognitivo, MEC y test del Reloj). A los dieciocho meses, se vuelve a repetir las asociaciones observada en el momento basal, la mayor relación de las actividades instrumentales con las escalas que miden en capacidades cognitivas en contraposición de las actividades básicas. Se observa con mayor intensidad la relación establecida entre los cuestionarios que evalúan la cognición del paciente (tabla 4.10).

**TABLA 4.10. Índices de correlaciones entre los cuestionarios utilizados a los doce y dieciocho meses**

		18 MESES									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
<b>12 MESES</b>	<b>1. ADAS Cognitivo</b>	Índices		.69**	-.61**	.60**	.65**	.67**	-.81**	-.75**	-.75**
		N		28	21	25	25	10	26	23	20
	<b>2. ADAS no Cognitivo</b>	Índices	.72**		-.46*	.42*	.47**		-.50**	-.44*	
		N	32		21	25	25		26	23	
	<b>3. Barthel</b>	Índices	-.77**	-.81**					-.79**	.64**	.52*
		N	27	27					10	21	19
	<b>4. ICG Familiar</b>	Índices	.67**	.54**	-.47*		.97**		-.46*	-.73**	-.55**
		N	26	26	26		28		26	25	21
	<b>5. ICG Personal</b>	Índices	.73**	.61**	-.56**	.98**			-.56**	-.74**	-.66**
		N	26	26	26	29			26	25	21
	<b>6. Escala Cuidador</b>	Índices	.61**	.76**	-.74**	.60**	.66**		-.74*	-.80**	-.70*
		N	23	23	23	23	23		10	10	10
	<b>7. MEC</b>	Índices	-.91**	-.63**	.65**	-.61**	-.68**	-.60*		.69**	.54*
		N	28	28	28	27	27	23		24	21
	<b>8. Reloj</b>	Índices	-.84**	-.53*	.65**	-.73**	-.80*	-.62*	.87**		.65**
		N	26	26	27	27	27	23	27		21
	<b>9. Lawton</b>	Índices	-.72**	-.52**	.68**	-.70**	-.76*	-.64**	.65**	.76**	
		N	27	27	26	27	27	23	27	26	

\*\* Significación al nivel 0,01 (bilateral).

\* Significación al nivel 0,05 (bilateral).

Como conclusión, podemos establecer que a medida que el intervalo temporal incrementa, no se observa que existan dimensiones separadas conforme a aquellas escalas que midan o no aspectos cognitivos.

### 3. RELACIONES ENTRE AQUELLOS SUJETOS QUE HAN TERMINADO EN DISTINTOS INTERVALOS TEMPORALES

Con el objetivo de establecer si ha habido diferencias entre los sujetos que han finalizado en distintos momentos temporales, se ha tratado de contrastar las diferencias entre las puntuaciones de las distintas escalas en diferentes momentos temporales, pero comparándolas en todos los casos con el momento inicial del estudio. Para ello se ha utilizado un contraste t de Student para muestras relacionadas, comparando cada momento temporal con la medida tomada inicialmente en el momento basal. En caso de que se observen diferencias en cuanto a las puntuaciones obtenidas en distintos momentos temporales, se procederá a establecer si existen diferencias entre los grupos establecidos, con el objetivo de determinar si existen diferencias entre aquellos pacientes que han abandonado el estudio en los diferentes momentos temporales para cada una de las capacidades evaluadas en los distintos cuestionarios utilizados; para ello utilizaremos también un contraste de diferencias entre medias, teniendo en cuenta el nivel de significación 0,05.

En los resultados expuestos, se detecta que en el ADAS Cognitivo no se puede establecer que haya mejorías significativas en las capacidades cognitivas entre los distintos momentos temporales en relación al momento basal. Aunque los valores promedios obtenidos en cada intervalo de medida están situados dentro de las categorías leves y muy leves que propone el cuestionario en cuestión (tabla 4.11). Aunque los intervalos establecidos entre el momento basal y el resto de momentos temporales tienen una tendencia en común, no se puede decir que los pacientes mejoren sus capacidades neuropsicológicas desde el momento de su incorporación al estudio.

En el ADAS no Cognitivo, sí se reflejan mejorías comportamentales en los 41 pacientes que finalizan el periodo comprendido entre el inicio del estudio y los seis meses ( $t_{(40)}: 2.87; p= .006$ ), dicha mejoría continúa en los 28 pacientes que terminan todo el estudio, es decir, a los dieciocho meses de empezar el estudio ( $t_{(27)}: 3.75; p> .001$ ); se ve cómo hay diferencias significativas entre los valores medios obtenidos en el primer momento 6.54 y los obtenidos a los dieciocho meses, 3.62 (tabla 4.11). Conforme al objetivo secundario, no se ha podido aceptar que existan diferencias en cuanto a los grupos establecidos ((grupo 1 en relación al 2 ( $t_{(31)}: .609; p= .547$ ), del grupo 1 al 3 ( $t_{(27)}: -1.530; p= .138$ ); y por último, del grupo 2 al 3 ( $t_{(27)}: -1.847; p= .076$ )).

**TABLA 4.11. Estadístico de la prueba t de Student para las subescalas del ADAS**

			M	N	D.T.	t	p
<b>COGNITIVO</b>	Grupo 1	Basal	22,07	41	9,78	1.65	.107
		6 meses	20,37	41	9,63		
	Grupo 2	Basal	23,44	32	10,48	1.39	.173
		12 meses	21,49	32	12,57		
	Grupo 3	Basal	23,06	28	10,75	1.07	.292
		18 meses	21,49	28	12,27		
<b>NO COGNITIVO</b>	Grupo 1	Basal	6,41	41	4,42	2.87	.006
		6 meses	4,44	41	2,94		
	Grupo 2	Basal	6,37	32	4,43	1.25	.220
		12 meses	5,22	32	5,97		
	Grupo 3	Basal	6,54	28	4,68	3.75	.001
		18 meses	3,62	28	2,23		

En cuanto a las capacidades cognitivas evaluadas mediante el MEC, en los primeros seis meses en los 41 pacientes que terminan este periodo hay una mejoría en dichas capacidades ( $t_{(40)}: -2.89; p= .006$ ), ésta se amplía hasta un periodo de doce meses en los 33 pacientes que terminan esta fase del estudio ( $t_{(32)}: -2.21; p= .03$ ). En los dos intervalos temporales reseñados, los pacientes han pasado de una categoría de deterioro leve a borderline, como propone el cuestionario utilizado. A los dieciocho meses, ya no se detectan este tipo de mejoras en los 27 pacientes que terminan el estudio, aunque sus capacidades cognitivas se mantienen conforme al momento inicial del estudio. Dicho de otra forma y siguiendo con las categorías clasificatorias propuestas por el instrumento de medida empleado, los 27 sujetos que terminaron el estudio se han mantenido dentro de la categoría de deterioro leve (tabla 4.12).

Como se apuntó anteriormente, dado que se han observado una mejora en las capacidades cognitivas a través del tiempo, se ha contrastado si podían existir diferencias entre los grupos propuestos, éstas no se han encontrado ((grupo 1 en relación al 2 ( $t_{(32)}: .535; p= .596$ ), grupo 1 en relación al 3 ( $t_{(26)}: -.085; p= .933$ ) y por último, grupo 2 en relación al 3 ( $t_{(26)}: -.818; p= .421$ )).

Las capacidades evaluadas mediante el test del Reloj sólo muestran diferencias significativas en los 29 pacientes que terminan el periodo de estudio que comprende desde el momento basal a los doce meses ( $t_{(28)}: 2.43; p= .022$ ), y

**TABLA 4.12. Estadístico de la prueba t de Student para el MEC**

		<b>M</b>	<b>N</b>	<b>D.T.</b>	t	p
Grupo 1	Basal	23,49	41	5,00	-2.89	.006
	6 meses	25,05	41	6,24		
Grupo 2	Basal	22,91	33	4,69	-2.21	.03
	12 meses	24,79	33	7,32		
Grupo 3	Basal	22,15	27	4,65	-1.88	.071
	18 meses	23,74	27	7,17		

entre el inicio y el final del estudio ( $t_{(27)}: 2.75; p= .010$ ). En la tabla 4.13 se detecta una tendencia contraria en aquellos grupos que finalizan a los doce y dieciocho meses. Debido a los resultados obtenidos, se establecerán comparaciones entre los grupos que han terminado en los distintos momentos temporales, se observa cómo la tendencia mostrada en los grupos 4 y 5, es contraria a la detectada en los distintos grupos, ya que existen diferencias entre el grupo 1 en relación al 4 ( $t_{(28)}: -3.165; p= .004$ ), y al 5 ( $t_{(27)}: -4.154; p> .001$ ). Del grupo 2 al grupo 4 ( $t_{(28)}: -2.824; p= .009$ ), y también al grupo 5 ( $t_{(27)}: -3.468; p= .002$ ). Por último, también se observan diferencias del grupo 3 al 4 ( $t_{(28)}: -3.267; p= .003$ ) y del 3 al 5 ( $t_{(27)}: -2.930; p= .007$ ).

**TABLA 4.13. Estadísticos de la prueba t de Student para el test del Reloj**

		<b>M</b>	<b>N</b>	<b>D.T.</b>	t	p
Grupo 1	Basal	9,27	48	4,28	-1.57	.121
	3 meses	10,06	48	3,75		
Grupo 2	Basal	9,95	41	4,24	-1.74	.089
	6 meses	10,66	41	3,73		
Grupo 3	Basal	10,03	31	3,99	.808	.425
	9 meses	10,42	31	3,40		
Grupo 4	Basal	10,45	29	3,77	2.43	.022
	12 meses	9,00	29	4,89		
Grupo 5	Basal	10,71	28	3,55	2.75	.010
	18 meses	9,18	28	4,48		

Los valores negativos obtenidos reflejan que el descenso de las puntuaciones obtenidas en los dos grupos últimos son más intensas que los aumentos de los primeros tres grupos.

En la impresión clínica global, tanto la realizada por el familiar como la realizada por el paciente, no aparecen diferencias significativas en ninguno de los intervalos temporales con respecto al momento basal. En ambas las puntuaciones medias obtenidas se sitúan entre las categorías leve y moderado, no llegando en ningún caso a esta última categoría (tabla 4.14).

**TABLA 4.14. Estadísticos de la prueba t de Student para el ICG**

			M	N	D.T.	t	p
<b>FAMILIAR</b>	Grupo 1	Basal	3,44	48	1,25	1.16	.252
		3 meses	3,27	48	1,18		
	Grupo 2	Basal	3,56	41	1,27	1.81	.078
		6 meses	3,29	41	1,19		
	Grupo 3	Basal	3,58	31	1,31	.841	.407
		9 meses	3,42	31	1,34		
	Grupo 4	Basal	3,55	29	1,35	.680	.502
		12 meses	3,41	29	1,43		
	Grupo 5	Basal	3,57	28	1,37	1.44	.161
		18 meses	3,29	28	1,36		
<b>PACIENTE</b>	Grupo 1	Basal	3,23	48	1,19	.903	.371
		3 meses	3,10	48	1,04		
	Grupo 2	Basal	3,34	41	1,22	.096	.342
		6 meses	3,22	41	1,01		
	Grupo 3	Basal	3,35	31	1,30	.387	.702
		9 meses	3,29	31	1,19		
	Grupo 4	Basal	3,34	29	1,34	.205	.839
		12 meses	3,31	29	1,26		
	Grupo 5	Basal	3,36	28	1,37	.811	.424
		18 meses	3,21	28	1,17		

En las actividades instrumentales de la vida diaria medida por el Lawton (tabla 4.15), no se observan cambios significativos en ninguno de los grupos de pacientes que finalizaban los distintos intervalos de estudios propuestos. Los valores

promedios obtenidos entre los distintos intervalos temporales nos indican que los pacientes tienden hacia la autonomía.

**TABLA 4.15. Estadístico de la prueba t de Student para el Lawton**

		<b>M</b>	<b>N</b>	<b>D.T.</b>	t	p
Grupo 1	Basal	5,12	41	2,65	1.76	.086
	6 meses	4,86	41	2,72		
Grupo 2	Basal	4,94	32	2,71	1.34	.190
	12 meses	4,59	32	2,85		
Grupo 3	Basal	5,11	28	2,78	.69	.492
	18 meses	4,93	28	2,73		

Los mismos resultados se encontraron en las puntuaciones obtenidas de la escala Barthel, que evalúa las actividades básicas de la vida diaria, donde tampoco aparecen mejorías en este tipo de actividades en los distintos intervalos temporales propuestos en el estudio (tabla 4.16).

**TABLA 4.16. Estadístico de la prueba t de Student para el Barthel**

		<b>M</b>	<b>N</b>	<b>D.T.</b>	t	p
Grupo 1	Basal	93,29	41	10,82	1.30	.200
	6 meses	91,46	41	15,13		
Grupo 2	Basal	92,19	32	11,77	2.04	.051
	12 meses	87,97	32	18,70		
Grupo 3	Basal	93,75	28	11,27	1.92	.065
	18 meses	90,00	28	14,14		

En todos los momentos señalados se ve cómo la categoría a la que corresponden todos los sujetos evaluados pertenecen a la categoría leve, el cual se sitúa en aquellos valores por encima de 60 puntos.

En la escala de sobrecarga del Cuidador no se ha detectado que esta sobrecarga aumente de forma significativa entre los intervalos propuestos en el estudio; es decir, la sobrecarga se mantiene a través de los diferentes momentos temporales (tabla 4.17).

**TABLA 4.17. Estadísticos de la prueba t de student para la escala del Cuidador**

		M	N	D.T.	t	p
Grupo 1	Basal	16,98	47	17,52	-.765	.448
	3 meses	18,15	47	17,03		
Grupo 2	Basal	16,80	40	17,83	-.122	.903
	6 meses	17,05	40	14,98		
Grupo 3	Basal	16,29	31	17,82	-.744	.463
	9 meses	18,03	31	18,33		
Grupo 4	Basal	18,52	29	20,45	-.206	.838
	12 meses	19,10	29	19,06		
Grupo 5	Basal	15,61	26	17,62	-.077	.939
	18 meses	15,81	26	14,81		

Con respecto a la escala de Calidad de Vida, sólo aparecen mejoras significativas en los 32 sujetos que terminan el periodo temporal correspondido entre el momento basal y los doce meses de seguimiento ( $t_{(31)}: -3.22$ ;  $p= .003$ ); es decir, la calidad de vida se mantiene desde el momento basal hasta los dieciocho meses para los 28 pacientes que finalizan el estudio (tabla 4.18).

En los contrastes realizados entre los grupos que han terminado en los distintos momentos temporales, no se ha podido establecer que existan diferencias entre los tres grupos propuestos ((grupo 1 en relación al 2 ( $t_{(31)}: -1.985$ ;  $p= .056$ ), grupo 1 en relación al 3 ( $t_{(27)}: -.631$ ;  $p= .534$ ) y por último, grupo 2 en relación al 3 ( $t_{(27)}: 1.359$ ;  $p= .185$ )).

**TABLA 4.18. Estadísticos de la prueba t de Student para la Calidad de Vida**

		M	N	D.T.	t	p
Grupo 1	Basal	32,49	41	5,66	-1.366	.180
	6 meses	33,95	41	5,76		
Grupo 2	Basal	32,66	32	6,06	-3.223	.003
	12 meses	38,28	32	6,04		
Grupo 3	Basal	32,32	28	5,87	-.569	.574
	18 meses	33,07	28	6,79		

#### 4. CAMBIOS EN LAS CAPACIDADES COGNITIVAS Y FUNCIONALES A CORTO Y LARGO PLAZO

Con el objetivo de establecer si debido al tratamiento empleado se producen cambios a corto o medio plazo, se trata de establecer las diferencias a corto (línea basal vs 3 o 6 meses, dependiendo del test utilizado) y largo plazo (3 o 6 meses vs 18 meses) en los distintos test empleados, se realizó un contraste t para muestras relacionadas, para los distintos cuestionarios utilizados. Se ha utilizado como hipótesis nula en todos los análisis la no mejora en cada intervalo temporal propuesto, frente a la existencia de una posible mejora en dichos intervalos. Para ello, se ha realizado los contrastes teniendo en cuenta el nivel de significación 0,05.

En los análisis realizados para la subescala cognitiva del ADAS, no se detectan cambios significativos entre el momento basal y los seis meses, ni entre este último momento y los dieciocho meses. En cambio sí se observaron mejorías en relación a la subescala no cognitiva de dicho cuestionario entre el momento basal y los seis meses ( $t_{(40)}: 2.87; p= .003$ ), manteniéndose éstas desde este último momento hasta la finalización del estudio (tabla 4.19).

Las puntuaciones relativas al MEC aumentan significativamente entre el momento basal y los seis meses ( $t_{(40)}: -2.89; p= .003$ ) y se mantienen de los seis a los dieciocho meses. En la tabla 4.20, se observa como la variabilidad aumenta a medida que el número de la muestra disminuye.

**TABLA 4.19. Estadísticos de la prueba t de Student del ADAS en diferentes intervalos temporales**

			M	N	D.T.	t	p
COGNITIVO	Grupo 1	Basal	22,07	41	9,78	1.65	.051
		6 meses	20,37	41	9,63		
	Grupo 2	6 meses	20,81	28	11,09	-.404	.65
		18 meses	21,49	28	12,27		
NO COGNITIVO	Grupo 1	Basal	6,41	41	4,42	2.87	.003
		6 meses	4,44	41	2,94		
	Grupo 2	6 meses	4,57	28	3,11	1.53	.069
		18 meses	3,62	28	2,23		

**TABLA 4.20. Estadísticos de la prueba t de Student para el MEC**

		<b>M</b>	<b>N</b>	<b>D.T.</b>	t	p
Grupo 1	Basal	23,49	41	5,00	-2.89	.003
	6 meses	25,05	41	6,24		
Grupo 2	6 meses	23,81	27	6,63	.08	.533
	18 meses	23,74	27	7,17		

No aparecen mejorías significativas entre ninguno de los intervalos de medidas propuestos, en las puntuaciones obtenidas del test del Reloj, en los momentos temporales propuestos (tabla 4.21).

**TABLA 4.21. Estadísticos de la prueba t de Student del test del Reloj**

		<b>M</b>	<b>N</b>	<b>D.T.</b>	t	p
Grupo 1	Basal	9,27	48	4,28	-1.57	.061
	3 meses	10,06	48	3,76		
Grupo 2	3 meses	11,50	28	3,33	4.15	.99
	18 meses	9,18	28	4,48		

Conforme al índice Barthel, la capacidad funcional básica se mantiene a través de los diferentes intervalos del estudio, ya que no se observan cambios significativos entre los diferentes momentos temporales señalados (tabla 4.22).

**TABLA 4.22. Estadísticos de la prueba t de Student del test de Barthel**

		<b>M</b>	<b>N</b>	<b>D.T.</b>	t	p
Grupo 1	Basal	93,29	41	10,82	1.30	.90
	6 meses	91,46	41	15,13		
Grupo 2	6 meses	93,93	28	10,40	1.95	.97
	18 meses	90,00	28	14,14		

Las actividades instrumentales de la vida diaria (escala Lawton) se mantienen a través de los diferentes momentos temporales, ya que no se observan diferencias significativas en las diferentes fases del estudio (tabla 4.23).

**TABLA 4.23. Estadísticos de la prueba t de Student del test de Lawton**

		<b>M</b>	<b>N</b>	<b>D.T.</b>	t	p
Grupo 1	Basal	5,12	41	2,65	1.76	.96
	6 meses	4,85	41	2,73		
Grupo 2	6 meses	4,93	27	2,67	.2	.58
	18 meses	4,81	27	2,72		

Las puntuaciones relativas a la escala que evalúa la impresión clínica global familiar no mejoran significativamente entre el momento basal y los tres meses, tampoco lo hacen entre los tres y los dieciocho. Tampoco existen mejorías significativas, en la impresión clínica global personal, entre el momento basal y tres meses, ni entre este último momento y el final del estudio (tabla 4.24).

**TABLA 4.24. Estadísticos de la prueba t de Student de Impresión Clínica Global (ICG)**

			<b>M</b>	<b>N</b>	<b>D.T.</b>	t	p
<b>FAMILIAR</b>	Grupo 1	Basal	3,56	41	1,27	1.16	.87
		3 meses	3,29	41	1,19		
	Grupo 2	3 meses	3,29	28	1,33	-1.66	.43
		18 meses	3,29	28	1,36		
<b>PERSONAL</b>	Grupo 1	Basal	3,34	41	1,22	.90	.81
		3 meses	3,22	41	1,01		
	Grupo 2	3 meses	3,18	28	1,12	-.18	.43
		18 meses	3,21	28	1,17		

En relación al cuestionario que evalúa la sobrecarga del cuidador, las puntuaciones obtenidas no incrementan en ninguno de los intervalos propuestos. El primero relativo a los tres primeros meses y el segundo desde los tres meses hasta los dieciocho meses, que corresponde al último momento temporal (tabla 4.25).

**TABLA 4.25. Estadísticos de la prueba t de Student de la escala Cuidador**

		<b>M</b>	<b>N</b>	<b>D.T.</b>	t	p
Grupo 1	Basal	16,97	47	17,52	-.765	.448
	3 meses	18,15	47	17,03		
Grupo 2	3 meses	16,46	26	17,19	.267	.792
	18 meses	15,81	26	14,81		

Las puntuaciones obtenidas en relación a la calidad de vida mostrada por estos pacientes se mantiene a través de los diferentes intervalos temporales propuestos, ya que no se observan diferencias significativas entre dichos valores a través de los diferentes momentos temporales propuestos (tabla 4.26).

**TABLA 4.26. Estadísticos de la prueba t de Student de la escala de Calidad de Vida**

		<b>M</b>	<b>N</b>	<b>D.T.</b>	t	p
Grupo 1	Basal	32,49	41	5,66	-1.37	.180
	6 meses	33,95	41	5,76		
Grupo 2	6 meses	34,07	28	6,08	.86	.398
	18 meses	33,07	28	6,79		

## **5. LOS PACIENTES MODIFICARÁN SUS CAPACIDADES COGNITIVAS A LO LARGO DEL INTERVALO TEMPORAL ESTUDIADO**

Para verificar esta hipótesis el primer paso consistió en un estudio descriptivo de la movilidad del paciente. Para ello se han establecido dos clúster para cada momento temporal, uno referido a aquellos pacientes que obtuvieron en el MEC un valor inferior a la mediana (valor cero), por consiguiente aquellos que tenían mayores alteraciones cognitivas, y el otro grupo referido a aquellos que obtuvieron valores superiores a la mediana (valor uno), es decir aquellos que tenían menores alteraciones emocionales.

También se ha generado una nueva variable de asignación al grupo en función del primer momento de medida dándole la puntuación cero si en el primer momento pertenecía al grupo que informaba de mayores alteraciones cognitivas y cuatro si pertenecía al grupo que tenía más conservadas éstas. El segundo paso fue restar a dicha puntuación la suma de los valores obtenidos en cada momento de medida, si la diferencia era cero nos indicaba que no había cambio a lo largo del proceso. Si la diferencia era negativa el cambio era de menos a mayores alteraciones cognitivas; si era positiva, de mayores a menores alteraciones cognitivas en algún momento del estudio.

Los resultados mostrados en la tabla 4.27 nos indican los cambios de los sujetos conforme a los grupos establecidos; el comportamiento de los valores se podrían agrupar en tres grupos que han terminado todo el intervalo temporal del estudio.

**TABLA 4.27. Recuento en relación al valor de cambio en cada momento temporal**

		MOMENTOS TEMPORALES				TOTAL	
		Basal	6 meses	12 meses	18 meses	Recuento	%
VALOR DE CAMBIO	-3	1	0	0	0	1	3,70%
	-1	1	0	1	1	2	7,40%
		1	0	1	1		
	0	0	0	0	0	20	74,07%
	1	0	1	0	0	3	11,11%
		0	0	0	1		
		0	0	0	1		
2	0	1	1	0	1	3,70%	
						27	100%

El primero compuesto por el 74,07% (valor de cambio 0) de los pacientes que no refieren cambios en los grupos establecidos a través del periodo de estudio. El segundo compuesto por el 22,21%, (valor de cambio -1, 1 y 2) en los cuales ha habido una mejora durante el periodo del estudio. Dentro de este grupo se pueden observar diferentes tipos de comportamientos, el primero (valor de cambio -1) señalaría que partiendo de menores alteraciones cognitivas a los seis meses un mayor deterioro en su funcionamiento cognitivo, pero posteriormente, a los doce y dieciocho meses, estos sujetos han vuelto a mostrar un menor deterioro cognitivo. El segundo comportamiento (valor de cambio 1 y 2) se centraría en aquellos sujetos que partiendo de mayores alteraciones cognitivas informarían de ganancias en algún momento; vemos cómo pueden existir éstas a los seis meses, a los seis y doce meses, o incluso las ganancias se pueden observar al final del estudio. El tercer grupo compuesto sólo por el 3,7%, los cuales han cambiado hacia un empeoramiento en sus capacidades cognitivas.

En la tabla 4.28 se observa el recuento y porcentaje de la movilidad o cambio del grupo de pertenencia de los pacientes, donde se ha tenido en cuenta el grupo de pertenencia del momento basal (más versus menos alteraciones cognitivas). En la interpretación de esta tabla se pueden establecer dos grupos en función de la clasificación establecida en el momento inicial, así vemos cómo:

El primer grupo compuesto por 14 pacientes que iniciaron el estudio con mayores alteraciones cognitivas, el 71,43% (valor de cambio 0) no ha mejorado

**TABLA 4.28. Recuento y porcentaje de la movilidad de los pacientes en relación al momento basal**

		Más alteraciones cognitivas	Menos alteraciones cognitivas
<b>VALOR DE CAMBIO</b>	-3		1 (7,69%)
	-1		2 (15,39%)
	0	10 (71,43%)	10 (76,92%)
	1	3 (21,43%)	
	2	1 (7,14%)	
	Total (%)	14 (100%)	13 (100%)

ni empeorado durante el intervalo de estudio, un 21,43% de los pacientes que conforman este grupo (valor de cambio de 1) han comenzado el estudio con mayores alteraciones cognitivas y han mejorado su capacidad cognitiva en algún momento temporal del estudio, y sólo un 7,14% (valor de cambio 2) mejoraron a los seis y doce meses, para volver a los valores iniciales en el último momento de medida.

El segundo grupo compuesto por 13 pacientes que iniciaron el estudio con menores alteraciones cognitivas, el 76,92% eran los que no mostraban cambios durante el intervalo de estudio, el 15,39% mostraban una disminución en sus capacidades cognitivas a los seis meses, para luego volver a mostrar un menor deterioro en el resto de momentos temporales, y sólo un 7,69% a pesar de iniciar el estudio con una menor alteración cognitiva mostraban una disminución de sus capacidades cognitivas hasta el final de estudio.

Conforme a los resultados expuestos destacamos que el 74,07% de los pacientes (valor de cambio 0) que terminan el periodo de estudio a los dieciocho meses, no muestran ni una mejora ni un empeoramiento de las capacidades cognitivas evaluadas mediante el MEC, es decir, que se han mantenido a través de todo el intervalo temporal. De este porcentaje, los que han empezado con mayores alteraciones cognitivas siguen mostrándolas al final del estudio, lo mismo ocurre con aquellos que han empezado el estudio con menores alteraciones cognitivas. Un 22,21% han cambiado hacia una mejora en sus capacidades cognitivas en algún momento temporal y un 3,7% muestra una tendencia contraria, es decir hacia un empeoramiento.

## 6. ANÁLISIS ENTRE EL GRUPO SOMETIDO A TRATAMIENTO DE PSICO-ESTIMULACIÓN Y UN GRUPO CONTROL

En primer lugar, para comprobar si existen diferencias entre el grupo experimental, aquel que se ha sometido al tratamiento de psicoestimulación y el grupo control, aquel que no se le aplicó dicho tratamiento. Para ello nos centraremos en el cuestionario MEC, ya que evalúa capacidades cognitivas en dos momentos temporales, basal y dieciocho meses.

Estableceremos dos objetivos específicos, el primero establecer si existen diferencias de cada grupo entre los dos momentos temporales propuestos; el segundo ver la influencia de ambos grupos en las puntuaciones obtenidas en el MEC, en los distintos momentos temporales.

Antes de llevar a cabo estos objetivos se hace necesario la equiparación del grupo control con el experimental en el nivel (tipo leve) de diagnóstico de EA. Para ello se han seleccionado aquellos sujetos del grupo control cuyos valores en el MEC, estaban comprendidos en el rango establecido por las puntuaciones resultantes obtenidas entre la media  $\pm$  desviación típica del grupo experimental ( $23,43 \pm 4,55$ ). Vemos cómo de un total de 199 pacientes del grupo control, sólo son válidos 197 sujetos, de ellos 79 se han ajustado al criterio de selección establecido y han terminado el periodo de estudio.

Con idea de establecer si han existido disminuciones significativas en las capacidades cognitivas entre los sujetos que no se han sometido a ningún tipo de tratamiento, en el periodo de estudio establecido, se realizó una prueba t de Student. Los resultados obtenidos confirman que existen disminuciones significativas entre los dos momentos temporales propuestos ( $t_{(78)} = 5.38$ ;  $p > .001$ ). En la tabla 4.29 se señalan la media y desviación típica del grupo control, donde, como cabe esperar, nos informa de un valor superior en el momento basal que a los dieciocho meses.

De la misma manera que hemos procedido con el grupo experimental, en cuanto a establecer si existen diferencias significativas entre los dos momentos tem-

**TABLA 4.29. Estadísticos de la prueba t de Student del MEC, grupo control**

		<b>M</b>	<b>N</b>	<b>D.T.</b>
Grupo 1	Basal	23,57	79	2,58
	18 meses	20,15	79	5,86

porales propuestos, lo realizaremos con el grupo experimental, para ello volvemos a realizar una t de Student, para contrastar las disminuciones entre ambos momentos.

Los resultados (ver tabla 4.30) no nos permiten establecer una disminución entre el momento inicial y los dieciocho meses ( $t_{(26)}: -1.88; p= .071$ ), parece que los sujetos se mantienen.

**TABLA 4.30. Estadísticos de la prueba t de Student del MEC, grupo experimental**

		<b>M</b>	<b>N</b>	<b>D.T.</b>
Grupo 1	Basal	22,15	27	4,65
	18 meses	23,74	27	7,17

Para tratar de contrastar el segundo objetivo propuesto, relativo a la influencia de ambos grupos (control vs experimental) en los valores obtenidos del MEC para los dos momentos temporales propuestos, se ha realizado una ANOVA de medidas repetidas, donde el factor intersujetos son los dos grupos y el factor intrasujetos, los dos momentos temporales propuestos (tabla 4.31).

**TABLA 4.31. Número de pacientes, medias y desviación típica de las puntuaciones del MEC del grupo control y experimental**

	<b>Grupos</b>	<b>M</b>	<b>D.T.</b>	<b>N</b>
Basal	Control	23,57	2,58	79
	Experimental	22,15	4,66	27
	Total	23,21	3,27	106
18 meses	Control	20,15	5,86	79
	Experimental	23,74	7,17	27
	Total	21,07	6,38	106

Los resultados obtenidos señalan que sí se puede aceptar que existan diferencias en cuanto a la influencia de los grupos en los valores obtenidos que aparecían entre los dos momentos ( $F_{(1,104)} = 17.58; p> ,001$ ). No obstante, no se puede establecer que existan diferencias (intragrupo) en cuanto a las puntuaciones del MEC del momento basal a los dieciocho meses ( $F_{(2,104)} = 2.33; p= ,130$ ). Tampoco se observaban diferencias entre los grupos ( $F_{(1,104)} = 1.36; p> ,246$ ).

## 7. ANÁLISIS ENTRE LOS GRUPOS ESTABLECIDOS CONFORME A LOS DIFERENTES NIVELES EN EL DIAGNÓSTICO DEL ALZHEIMER Y EL GRUPO EXPERIMENTAL

Con el objetivo de comparar si existen diferencias entre el grupo experimental y los distintos grupos control en las puntuaciones obtenidas en el MEC, en el intervalo correspondiente al momento basal hasta los dieciocho meses. Se ha procedido previamente a crear tres grupos controles en el momento basal, el primero de ellos estaría conformado por aquellos sujetos cuyos valores del MEC están comprendidos en el rango establecido por la media más o menos la desviación típica del cuestionario señalado ( $23,43 \pm 4,55$ ), es decir, entre las puntuaciones mínima de 18,88 y máxima de 27,98. El segundo grupo, conformado por aquellos sujetos que han obtenido puntuaciones en dicho cuestionario superiores a la puntuación máxima indicada anteriormente, 27,98. Por último, el tercer grupo estaría conformado por aquellos sujetos que han obtenido valores inferiores de 18,88 en el MEC (tabla 4.32).

Con idea de establecer si existen diferencias entre ambos grupos, a través del intervalo de estudio se realiza un análisis de varianza de medidas repetidas, donde los resultados muestran cómo se puede mantener la hipótesis planteada conforme a la diferencia entre los grupos en las capacidades cognitivas evaluadas entre el momento basal y a los dieciocho meses ( $F_{(3,220)} = 22.76$ ;  $p < ,001$ ). Podemos establecer además que existen diferencias en cuanto a las puntuaciones obtenidas en el MEC ( $F_{(1,220)} = 28.59$ ;  $p < ,001$ ), y entre los grupos establecidos ( $F_{(3,220)} = 105.97$ ;  $p < ,001$ ).

**TABLA 4.32. Estadísticos descriptivos de las puntuaciones obtenidas del MEC de los grupos controles y experimental**

	Grupos	M	D.T.	N
BASAL	Control 1	23,57	2,58	79
	Control 2	30,88	2,28	82
	Control 3	13,97	3,48	36
	Experimental	22,15	4,66	27
	Total	24,53	6,52	224
18 meses	Control 1	20,15	5,86	79
	Control 2	24,00	6,03	82
	Control 3	13,89	5,02	36
	Experimental	23,74	7,17	27
	Total	20,99	6,91	224

## CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN

La demencia de Alzheimer, tal y como se describió en el primer capítulo de este trabajo, es la causa más común de demencia en personas mayores y se caracteriza por ser una enfermedad degenerativa cerebral que da lugar a la afectación de múltiples funciones cognitivas tales como la memoria, atención, pensamiento, orientación, etc., que se acompaña con frecuencia de un deterioro del control emocional, conducta social o motivación (OMS, 1992). Actualmente, constituye un problema de salud pública y asistencia sanitaria importante, que tiene una trascendencia que va más allá de lo puramente médico-psicológico, sino que tiene repercusiones laborales, económicas, sociales, etc., debido a la carga que supone para los que le acompañan, así como las inversiones en cuidados que hay que realizar. Sin embargo, y a pesar de la importancia social y económica de la enfermedad, la actitud hacia la misma ha sido siempre nihilista. Se ha planteado que poco o nada se podía hacer y que el carácter progresivo de la misma hacía que cualquier esfuerzo fuese criticado por su coste, y avalándose en la práctica de cuidados paliativos. A pesar de ello, distintas unidades específicas reivindicaban la conveniencia de realizar una intervención especializada, para lo cual algunas de ellas tenían que recurrir a tratar de demostrar que las unidades específicas en las que se realizan intervenciones especializadas permite alcanzar una mayor satisfacción del usuario y una disminución de costes (Volicer et al., 1994). Por otra parte, en los años noventa y a partir fundamentalmente de la aparición de nuevos fármacos específicos para la enfermedad de Alzheimer (tacrina, donepecilo, rivastigmina y, en este año, la galantamina), ha hecho que el interés por el abordaje terapéutico de la enfermedad de Alzheimer se haya renovado.

Así, se han comenzado a realizar ensayos clínicos, fundamentalmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve, en los que se planteaba como objetivo del estudio demostrar la mejora psicométrica de la persona frente a placebo. Estos estudios han sido criticados, entre otras razones, por lo siguiente (Martín, 2000):

- Tener poca validez externa ya que habitualmente los casos que se incluyen no son representativos de la población clínica.
- Son estudios de seguimiento de corta duración.
- Los cambios psicométricos no tienen representatividad clínica.
- Siempre se comparan frente a placebo. No hay ensayos en los que se comparen entre sí o con productos previos empleados para el deterioro cognitivo pero que no eran ni son específicos de la enfermedad de Alzheimer.

Todos estos argumentos y algunos más surgen, habitualmente desde posturas más teóricas, para cuestionar su empleo en la enfermedad de Alzheimer sin que se plantee ninguna postura alternativa. Ciertamente, es un beneficio psicométrico dudoso, especialmente cuando se valora la media de mejoría, pero cuando se utiliza clínicamente se comprueba que hay casos cuya evolución se detiene o enlentece y en donde se observa una acción clínica relevante. Actualmente, se plantean ensayos más extensos con más variables e incorporando, siempre que pueden, escalas referidas a la carga de la enfermedad y la aceptación del cuidador. Por todo ello, entendemos que resulta arriesgado que esta situación tan peculiar y que constituye los inicios de un proceso clínico investigador lleve a que desde diferentes instancias (algunas de ellas públicas) se plantee o concluya que los nuevos fármacos para la EA no son efectivos ni útiles (Gutiérrez, Aizpurua, Moracho y Assua, 1998) y lo mismo para las intervenciones psicoterapéuticas. Se confunde así el que no se haya demostrado una utilidad manifiesta, fundamentalmente debido a problemas metodológicos de enfrentarse a una enfermedad que no se va a resolver o curar sino que el objetivo es retrasar o enlentecer su progresión, con su no utilidad, y en ocasiones se hacen afirmaciones que no están probadas ni en un sentido ni en otro. Tanto en la investigación farmacológica como no farmacológica relativa a la enfermedad de Alzheimer estamos iniciando un proceso cuyos resultados últimos sólo pueden ser intuidos por los datos presentes (que indican que hay ligera mejoría psicométrica) pero que en modo alguno deberán ser considerados como definitivos.

Por otra parte, la evidencia empírica apoya que tanto en el deterioro cognitivo asociado al envejecimiento como en la propia enfermedad de Alzheimer existe un declive o deterioro relacionado con la edad en la adquisición, almacenamiento y recuperación de la información (Verhaeghen, Marcoen y Gossens, 1992). Partiendo de esta premisa, la pregunta se orienta hacia si es posible la rehabilitación de tales déficits en las personas mayores, y si lo es en otras formas de alteraciones de la memoria adquiridas.

Es sabido que el cerebro tiene una importante neuroplasticidad y capacidad adaptativa, incluso cuando está deteriorado, con lo que sería razonable que las téc-

nicas de intervención psicoterapéutica y de estimulación resultaran también beneficiosas para la detención y, en ocasiones, mejora de la enfermedad de Alzheimer (Bergado-Rosado y Almaguer-Melian, 2000).

Así, un punto de partida en el que se asienta la intervención terapéutica no farmacológica es el concepto de neuroplasticidad, entendida como “la respuesta del cerebro para adaptarse a las nuevas situaciones para restablecer su equilibrio alterado” (Geschwind, 1985). Se trata de una flexibilidad morfológica del sistema nervioso que posibilita algunos fenómenos como la sinaptogénesis y el botonamiento axonal y colateral (Guzmán, 1993). Se ha evidenciado la capacidad de las neuronas lesionadas para regenerarse y establecer conexiones nuevas, así como la posibilidad de que las neuronas supervivientes a un trauma puedan recuperarse y adaptarse funcionalmente (Tárraga, 1994). Se producen normalmente en el cerebro, aunque de forma mínima en el sistema nervioso central del vertebrado adulto (Guzmán, 1993). La plasticidad neuronal es gobernada por dos tipos de factores: la información genética o factores intrínsecos y las influencias ambientales o factores extrínsecos (López-Lozano, 1989). Sobre estos últimos factores ambientales es posible incidir mediante los tratamientos no farmacológicos de las personas con deterioro cognitivo, y también en las personas con enfermedad de Alzheimer a pesar de que se pueda plantear que la degeneración y atrofia cerebral puede dificultar la plasticidad cerebral.

Otro concepto sobre el que se asienta la intervención terapéutica no farmacológica es el de la psicoestimulación, entendida como “un conjunto de estímulos generados por la neuropsicología intervencionista con finalidad rehabilitadora” (Uzell y Gross, 1986). Se trata de una estimulación lo más individualizada posible, y, por tanto, adecuada a las capacidades funcionales residuales que permitan su ejercicio y el “despertar” de aquellos “olvidos” abandonados (Tárraga, 1995). Los tratamientos de psicoestimulación favorecen la neuroplasticidad mediante la presentación de estímulos para elicitar las capacidades cognitivas, emocionales, relacionales y físicas (Del Ser, 1989).

Las terapéuticas basadas en modelos cognitivos establecen estrategias individuales de tratamiento cognitivo a partir del deterioro del paciente, y se sustentan sobre la base de la posibilidad de conseguir respuestas optimizadas si se parte del nivel defectual de cada paciente y se persigue la prevención de la pérdida funcional, así como el mantenimiento de habilidades residuales y de las actividades de la vida diaria o recuperación de las olvidadas. Un aspecto importante de estas terapias es que al incidir sobre los aspectos más conservados de la persona, y si se aplican bien, conseguirán reforzar a la persona con Alzheimer ya que no trabajan sobre los

déficits (que produciría frustración) sino sobre sus partes conservadas. Todo ello influirá en los aspectos emocionales de la persona y la autoestima, lo cual secundariamente servirá para la mejora global de la conducta y estado de ánimo. Este es un aspecto importante sobre el que se asienta la intervención psicoterapéutica en la enfermedad de Alzheimer (EA) y concretamente en este estudio, ya que lo que se hace es reforzar y preservar las capacidades que se tienen con lo cual se podrá aspirar a mejorar los aspectos emocionales y conductuales de la persona y a conservar las capacidades cognitivas. Es decir, lo que realmente se deberá probar es si efectivamente este tipo de terapia constituye un mantenimiento de las capacidades cognitivas (no específicamente una mejoría) y si se produce cierta mejoría en cuanto a su conducta y estado de ánimo. Todo lo cual redundará necesariamente en una mayor satisfacción del usuario y un incremento de su calidad de vida.

Así, y tras años en los que se realizaban pequeñas intervenciones, no siempre sistematizadas, entre las que destacaba la llamada terapia de orientación a la realidad, en la última década se viene asistiendo a la propuesta de intervenciones y terapias que ayuden a frenar la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Muchos de estos nuevos tratamientos tienen su fundamento en la citada terapia de orientación a la realidad por cuanto tratan de estimular y reforzar positivamente al paciente en la terapia (Folsom, 1966). Quizá, en la actualidad de forma más programada e individualizada pero compartiendo muchos de sus fundamentos teóricos.

En esta dirección, y para lograr una mejora asistencial, en 1981 la OMS propuso que en Europa occidental deberían promoverse la creación de instituciones especializadas en la detección precoz y tratamiento de la enfermedad mental en la vejez.

Así, la primera clínica de memoria que se abrió en Londres (en el Hospital de San Pancrancio) lo hizo dos años después, y en 1985 en Alemania fue inaugurada en Múnich un centro ambulatorio especializado en este tipo de servicios (Van der Cammen et al., 1987). Poco a poco y de modo progresivo se han ido estableciendo en Europa diferentes instituciones de este tipo. Previamente parece que a mitad de los años setenta ya se había puesto en marcha la primera clínica de memoria en los Estados Unidos (Wright y Lindesay, 1995). Todo ello ha contribuido sin duda a la expansión de la aplicación de terapias no farmacológicas en la enfermedad de Alzheimer (EA), las cuales tendrían, entre otras, las siguientes ventajas:

- No generan efectos secundarios ni interacciones farmacológicas, lo cual inicialmente es de gran importancia por la polimedicación y enfermedades añadidas que suelen presentar las personas con EA.

- Son más humanas al facilitar el contacto personal con el terapeuta y otras personas, independientemente de la longitud de la terapia, e incluso aunque ésta se aplique con un ordenador. En definitiva, intervienen positivamente sobre el estado de ánimo y secundariamente sobre la conducta.
- Aplicadas bien pueden resultar más económicas.

Sin embargo, y frente a estas posibilidades, no siempre excluyentes de las terapias farmacológicas, nos encontramos con el escepticismo de su eficacia, basada en gran medida porque no se ha podido demostrar de forma contundente su utilidad clínica. Recogiendo las conclusiones de Spector, Orrell, Davies y Woods (2001) en su revisión Cochrane sobre la terapia de orientación a la realidad (que en gran medida es precursora de las actuales terapias de estimulación cognitiva) se plantea lo siguiente: "Hay alguna evidencia que la terapia de orientación a la realidad es beneficiosa y positiva para personas con demencia. Si bien, la investigación futura deberá determinar qué aspectos específicos de esta terapia es realmente efectiva". Si nos fijamos en esta misma revisión, y después de analizar toda la bibliografía sobre el tema, sólo pudieron utilizar seis ensayos clínicos que incluían únicamente a 67 personas a las que se aplicaba la intervención psicoterapéutica, y con apenas 58 casos controles pero en los que no se especifica su origen y que probablemente responden a otros casos que tuvieron una evolución naturalística pero sin que mediase selección aleatoria.

Es decir, se tienen pocos casos y con muchas dificultades para la validación de la terapia, ya que incluso ésta tiene características diferentes en cada ensayo clínico, yendo desde la sencillez de Wallis, Baldwin y Higginbotham (1983) hasta la más compleja de Baldelli et al. (1993) que incluye intervenciones de psicoestimulación cognitiva y que es muy parecida a la que nosotros hemos aplicado en este estudio. A todo ello hay que añadir la variabilidad de los sistemas de evaluación empleados, el tiempo de aplicación, el seguimiento, etc. Ciertamente, con tan pocos casos y con tanta variabilidad en todos sus componentes es difícil compararse en eficacia a los ensayos clínicos farmacológicos, y por ello lo que se obtiene del estudio de revisión es la existencia de una tendencia hacia la eficacia que no puede demostrarse estadísticamente, pero no necesariamente porque no exista, sino por la falta de casos.

En consecuencia, la situación de partida con que nos encontrábamos al realizar el estudio sobre la intervención en personas con demencia de Alzheimer era que teóricamente parecía avalada o fundamentada la eficacia que una terapia de intervención psicoterapéutica y de psicoestimulación cognitiva debería tener en la evolución de la enfermedad de Alzheimer, y por otra que los estudios clínicos que se han

realizado han sido escasos y con metodología muy local. Eso no debería conducir a categorizar, como en ciertos ámbitos se ha hecho, que este tipo de terapias son ineficaces, al menos para la persona con EA.

A partir de estas premisas, se plantea un estudio clínico que en la medida de lo posible palie estas deficiencias y que tenga como características más sobresalientes las siguientes:

- **Tenga una casuística al menos mayor de 40 casos experimentales.** Esto se ha cumplido, no existiendo ningún estudio de los utilizados en la revisión Cochrane que se equipare a la cifra de casos alcanzada en este estudio.

- **Emplear una metodología que permita la comparación con otros estudios.** En la selección de las técnicas de evaluación se tuvieron en cuenta desde el inicio la revisión de estudios clínicos tanto farmacológicos como no farmacológicos y se escogieron aquellas pruebas psicométricas que se empleaban al menos en tres ensayos clínicos diferentes.

Con ello, y aunque en ocasiones la información pueda resultar redundante (especialmente notorio en el capítulo de resultados), constituye un elemento de interés para comparar nuestros resultados con otros estudios, tanto presentes como futuros.

- **Se emplea como grupo placebo, un grupo de evolución naturalística y sobre el que no se había realizado intervención clínica alguna.** En este sentido, hay que destacar la dificultad de lograr en estos casos un grupo placebo de características similares a los ensayos clínicos farmacológicos. En primer lugar, porque aunque se pueda decir que son doble ciego —y a veces en publicaciones de prestigio así se denominan (Spector et al., 2001)— resulta muy complicado que el paciente no sepa si se le está aplicando un tratamiento o no. También resulta difícil que el paciente no conozca que se está aplicando una terapia específica para su problema y él o su familia no reclamen la misma. Por tanto, la obtención del consentimiento informado para una enfermedad tan grave y con tantas repercusiones como ésta, en la que el paciente y familia saben si reciben el tratamiento previsiblemente eficaz o no, es difícil que acepten permanecer en el grupo de control al menos más allá de uno o dos meses. Todo ello ha conducido a que hay pocos ensayos clínicos y los que hay, como señala la revisión Cochrane, plantean que se desconoce el modo en que se selecciona el grupo control y el método para mantener el ciego lo cual impide poder determinar la calidad científica de los mismos (Spector et al., 2001). Téngase en cuenta que, por ejemplo, en los ensayos clínicos farmacológicos el paciente tiene siempre la creencia

que toma la medicación eficaz y como tal se comporta, y en los ensayos clínicos con psicoterapia individual puede también alcanzarse el mismo objetivo, pero aquí se trata de una intervención grupal y más pública en la que pronto se sabe quién la está recibiendo y quién no; quién recibe el tratamiento informatizado y quién no; quién asiste a grupos de entrenamiento en memoria y quién no; es decir, resulta muy difícil (prácticamente imposible) mantener el ciego del paciente, aunque sí pueda mantenerse el ciego del evaluador (basta con que sea externo al centro de tratamiento).

Por todo ello, y aunque inicialmente el estudio se planteó con el objetivo que fuese un ensayo clínico de características similares a los farmacológicos, la práctica del mismo no fue posible ya que al no poderse tener el ciego del paciente, que inicialmente había pedido participar y firmar el consentimiento informado, pronto se echaba atrás y solicitaba que se le aplicase el tratamiento. Eso obligó a tener que emplear como grupos control, grupos de seguimiento naturalístico con pacientes de características similares y del mismo área geográfica; por una parte, los procedentes de otro estudio de seguimiento de deterioro cognitivo en consulta que en una de las escalas podría ser comparativa con el estudio que se presenta y que se había realizado sin pensar nunca en el estudio de intervención psicoterapéutica en personas con enfermedad de Alzheimer, y por otra, emplear otro estudio realizado en nuestro entorno por otros investigadores sobre la evolución de la enfermedad (Sánchez y Sago, 2000).

- **Realizar el estudio en un tiempo prolongado.** Parece poco comprensible que la mayoría de los estudios sobre enfermedad de Alzheimer se hayan realizado sobre un máximo de 52 semanas cuando se trata de una enfermedad crónica y progresiva que debería por tanto recibir un tratamiento prolongado. En este caso, se ha superado la barrera de las 52 semanas y se ha alcanzado los dieciocho meses, sin que con ello no planteemos la necesidad de realizar estudios de continuación.

Con ello se ha pretendido, con ayuda institucional, avanzar en el conocimiento de la importancia de las terapias no farmacológicas en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Si comparamos los estudios farmacológicos con los no farmacológicos lo primero que encontramos es la diferencia de inversión<sup>1</sup> entre ambos, lo cual genera un hándicap comparativo. Además, y por lo apuntado arriba, existen características diferenciales de las intervenciones psicoterapéuticas respecto a las farmacológicas que obligan a que no deban ser comparadas bajo la misma metodología.

---

<sup>1</sup> Hay que considerar que un ensayo clínico multinacional farmacológico con frecuencia alcanza un presupuesto de 500 millones de pesetas.

En consecuencia, consideramos que no hay definidos argumentos teóricos que justifiquen la no eficacia de las intervenciones psicoterapéuticas en el campo de la enfermedad de Alzheimer. Además, y al margen de intereses particulares que puedan estar ligados a defender una determinada intervención psicoterapéutica, la realidad muestra cómo en la práctica totalidad de centros se realizan intervenciones de estimulación más o menos regladas, y que entre los consejos que habitualmente se le dan a las familias en las que hay una persona con EA hay un buen número relativo a la estimulación cognitiva y rehabilitación informal. Si ciertamente, la práctica clínica mostrase su ineficacia era seguro que nadie perdería el tiempo con ello y se limitarían a desarrollar actividades de ocio para el paciente, al margen de cualquier intención terapéutica y de formalización de la intervención. Es decir, existen argumentos teóricos (plasticidad neuronal, fortalecimiento de estructuras, etc.) que justifican la intervención, así como la práctica clínica generalizada que podría apoyar su utilidad. Por el contrario, no hay pruebas experimentales sólidas sobre su eficacia clínica, pero en una situación de dificultad para la realización de estudios de campo (debido a su gran coste y que no hay beneficios posteriores sobre la entidad investigadora) y que son valorados sin tener en cuenta las especiales características de estas intervenciones, difícilmente homologables a las farmacológicas y que requieren un análisis diferencial. En este contexto se plantea este estudio clínico que pretende, con ayuda institucional, paliar al menos parcialmente ese déficit en investigaciones.

Partiendo de la situación antes descrita, un primer aspecto a considerar en el estudio es la dificultad en el seguimiento de este tipo de pacientes en un estudio que desde el inicio se pretendió que fuese prolongado en el tiempo, por diversas razones:

Los prejuicios de las personas con enfermedad de Alzheimer a acudir a centros de atención en las primeras fases de la enfermedad. Esto llevó a que el planteamiento terapéutico tuviese que modificarse desde hacerlo en un centro de Alzheimer hacia un modelo de clínica de memoria.

Ciertamente, esto plantea la necesidad, desde la experiencia, de realizar un esfuerzo desde la atención primaria para la detección de casos con enfermedad de Alzheimer en sus fases leves y desarrollar dispositivos similares a las clínicas de memoria en la que se puedan efectuar este tipo de terapias como complemento a la terapia farmacológica.

Es preciso mejorar las estructuras de apoyo comunitario, ya que en el estudio encontramos que existe un número importante de abandonos que no se relaciona con el curso de la enfermedad (no se muestran diferencias significativas en las pun-

tuaciones entre las personas que abandonan y continúan en el estudio) sino con la necesidad de institucionalización. En consecuencia, y aunque sea un aspecto marginal a los objetivos del estudio, se estima preciso realizar un esfuerzo en el apoyo y soporte de este tipo de pacientes en la comunidad, especialmente mediante programas de intervención terapéutica y apoyo social.

Superadas estas dificultades, se ha encontrado una buena aceptación de la terapia hasta el punto de existir un rechazo a participar en el ensayo clínico inicialmente planteado a doble ciego por parte de los potenciales usuarios por una decisión de todos ellos de querer recibir el tratamiento. Todo ello es indicativo de la importante aceptación de tratamientos de este tipo y el deseo de familias y paciente de recibirlo. En el caso de las personas con enfermedad de Alzheimer, hay que significar el elevado esfuerzo que han hecho en mantener la terapia, pues a pesar de tener muy limitadas sus funciones se veían en la necesidad de acudir diariamente a terapia. Así, un primer aspecto a considerar es la posibilidad real de aplicar en el entorno clínico una terapia de este tipo.

El estudio se ha planteado de forma naturalística de modo que no ha efectuado ningún tipo de intervención adicional a la terapia y no se ha influido sobre el tratamiento psicofarmacológico o sobre el no tratamiento. También en todo momento paciente y familia han podido rechazar el mismo, encontrándose bajas tasas de abandonos en los primeros momentos y sólo a partir del año ésta se incrementa debido a razones ajenas a la terapia. Como se apuntó arriba, esta posibilidad de rechazar la terapia fue eliminando progresivamente los casos con placebo.

Por otra parte, es preciso destacar la dificultad en la realización de estudios clínicos de este tipo, tanto por el esfuerzo de captación e investigación como por la aplicación y sistematización de la terapia. Esto ha llevado a que haya una importante escasez de estudios de estas características, siendo éste el único que hemos encontrado en la revisión bibliográfica que haya tenido un número tan alto de pacientes y con un seguimiento tan prolongado, de dieciocho meses (Spector et al., 2001). Esta escasez de estudios, la práctica totalidad de ellos abiertos debido a las dificultades éticas y metodológicas de aplicar un ensayo clínico en doble ciego, y la limitación tanto de casos como de longitud de seguimiento, ha llevado a considerar por algunos autores que la intervención psicoterapéutica en demencias y concretamente en la enfermedad de Alzheimer es poco o nada eficaz. Sin embargo, las características clínicas muy heterogéneas de la enfermedad de Alzheimer y el que ésta es una enfermedad progresiva obligó en este estudio a ampliar los criterios psicométricos inicialmente considerados.

Es decir, debido a las características de la enfermedad, los beneficios terapéuticos de estas terapias no deben centrarse exclusivamente en la mejoría clínica de la enfermedad, como sucede habitualmente en el caso de otras patologías. Por el contrario, el logro de conseguir una no evolución de la enfermedad ya debe ser considerado como un avance terapéutico importante. Es esta la gran aportación de este estudio, al haber sido hecho durante un tiempo prolongado, superior a un año, y con una casuística suficiente que recoge la heterogeneidad de la enfermedad sin encontrarse muy influida por ésta y por tanto, con menores desviaciones típicas en los resultados. Además, y como ya se ha señalado el objetivo de la terapia ha sido preservar las funciones cognitivas, que son sobre las que se ha incidido, con lo que podríamos establecer que se ha conseguido retrasar la evolución.

Así, uno de los primeros aspectos que nos preocupó en la realización de estudio era **la representatividad de la población evaluada**, y si efectivamente se correspondía con la enfermedad de Alzheimer leve.

En este sentido, se observa que los test que miden las capacidades cognitivas están dentro de los valores reflejados en otros estudios para la valoración de la enfermedad de Alzheimer leve.

Así los resultados obtenidos en la escala ADAS en el momento basal presentan cierta semejanza con los valores obtenidos por Pascual et al., (1997) en un momento similar, en relación a la subescala cognitiva ( $21,67 \pm 9,21$  versus  $21,1 \pm 4,7$ ), pero con relación a la subescala no cognitiva de dicho cuestionario, los resultados que obtenemos son sensiblemente superiores a los obtenidos por los autores reseñados ( $6,00 \pm 4,11$  versus  $2,8 \pm 3,2$ ). Con respecto al MEC, otros autores, como Peraita y Sánchez (1998), establecen una puntuación del MEC entre 21 y 27 puntos para categorizar a los pacientes en una demencia tipo leve; nuestros resultados también se sitúan en dicho intervalo en los distintos momentos de medida. Valores similares a nuestro estudio también son encontrados por Sánchez y Sayago (2000), ya que informan de puntuaciones medias de 23,4 y una desviación típica de 4,60. Estos datos justifican la conveniencia de la decisión tomada en relación a establecer un criterio laxo sobre la puntuación del MEC sin que afecte a las características generales de la población. Como se ha indicado en el apartado de resultados se han incluido casos en los que con la aplicación del MEC aparecían falsos positivos (de enfermedad de Alzheimer moderada) o falsos negativos (no deterioro cognitivo) pero que sin embargo las puntuaciones obtenidas en el resto del test hacían valorar al paciente como enfermo de Alzheimer leve. En este sentido, hay que destacar que el estudio se realiza sobre una población que cumple con características similares a las presentadas en

otros estudios realizados con personas con enfermedad de Alzheimer leve. En consecuencia, se puede considerar que se trata de una población suficientemente representativa de la enfermedad de Alzheimer leve, con lo cual y con las limitaciones propias de una población relativamente reducida los resultados encontrados podrían ser extrapolables a otros casos de enfermedad de Alzheimer leve.

Algo similar puede decirse en relación al test del Reloj, ya que los resultados obtenidos en nuestro estudio van desde valores medios de 9 hasta 10,66, que son sensiblemente mayores que los obtenidos por Bueno et al. (1998), los cuales informan de una media de 8,70 y una desviación típica de 3,56, sobre todo una vez que el tratamiento que se ha aplicado muestra sus efectos (intervalo temporal de 3 a 9 meses). Con respecto al grupo control que utilizan estos autores, ellos observaron una puntuación media de 13,40 y una desviación típica de 1,35. Nuevamente se observa que nuestros resultados estarían situados dentro de valores intermedios entre el grupo control y experimental utilizado en el estudio comentado.

Estaríamos entonces con una población que también en relación al test del Reloj y, en consecuencia, la valoración funcional frontal, resulta representativa de la enfermedad de Alzheimer leve. No obstante, el test de Reloj no muestra siempre puntuaciones homogéneas en la enfermedad de Alzheimer leve; de hecho Gadea et al. (1998), aunque confirman la utilidad del test del Reloj para diferenciar entre grupos de pacientes con EA y sujetos control, señalan que este test debería utilizarse con precaución en aquellos pacientes con deterioro cognitivo leve. Prueba de ello es el estudio de Boutke y Castleden (1995), que en 77 pacientes con probable demencia tipo Alzheimer encontraron que éstos obtenían una puntuación media de 14 y una desviación típica de 6. Posiblemente el estadiaje de la enfermedad esté influyendo en las puntuaciones obtenidas, ya que vemos que el valor obtenido por estos autores se asemeja más al grupo control que se utilizó en el estudio de Bueno et al. (1998).

Por otra parte, y para conocer las asociaciones sintomáticas (medidas por las escalas aplicadas) de la población con enfermedad de Alzheimer Leve se han obtenido las **correlaciones observadas entre las distintas escalas**. Se ha advertido entonces que en el momento del ingreso y al igual que Baztán et al. (1994), las escalas que miden actividades instrumentales (Lawton) muestran una mayor correlación con el estado cognitivo que la escala Barthel que mide actividades básicas. Este es un aspecto lógico si se tiene en cuenta que se trata de personas en las fases iniciales de la enfermedad en que el deterioro cognitivo es leve y en consecuencia, se ven afectadas principalmente las actividades instrumentales más complejas y menos las automáticas en donde la funcionalidad cognitiva intacta tiene una mayor importan-

cia. En este mismo sentido, resulta razonable que la percepción del estado y cambio tanto de la familia como del paciente, muestren una mayor relación con los aspectos funcionales evaluados mediante el Lawton. Es decir, el aspecto que más valoran tanto el paciente como la familia no es tanto la memoria como tradicionalmente pudiese pensarse sino las actividades instrumentales que de alguna manera se vinculan al grado de autonomía e independencia del paciente. Por este motivo, resulta importante considerar, sobre todo en relación en la detección precoz o en las primeras fases de la enfermedad, la valoración de la capacidad de autonomía, especialmente cuando la familia o el propio paciente nota ciertas limitaciones.

Finalmente, y en relación a aquellas escalas que miden la capacidad cognitiva vemos un relación mayor entre el ADAS cognitivo y el MEC, pero esta asociación es menor entre estas dos últimas y el test del Reloj. Ya se ha indicado anteriormente las especiales características del test del Reloj que mide principalmente la funcionalidad frontal que representa una alteración asociada a la enfermedad de Alzheimer aunque no tiene consideración diagnóstica. Sin embargo, el MEC y ADAS-Cog son más similares y miden la función cognitiva global y dando especial relevancia a la memoria. No obstante, el hecho de que sea una correlación relativamente baja para ser tests que aparentemente miden lo mismo es indicativo de la necesidad de no reducirse a la medición de un solo test en los estudios de este tipo. Esto justifica que cuando se plantean estudios clínicos relacionados con la enfermedad de Alzheimer es preciso emplear varias escalas que, aunque aparentemente iguales, son complementarias y pueden dar información relevante sobre la evolución de la enfermedad. No parece por ello adecuado reducir el análisis de la enfermedad de Alzheimer a una o dos escalas, como sucede en algunas ocasiones, en que prácticamente el análisis evolutivo se hace únicamente con el MEC.

Otro aspecto relevante en la valoración inicial de la población con enfermedad de Alzheimer es la carga que supone esta enfermedad para la familia y el cuidador principal, ello se evalúa mediante la escala del Cuidador en los intervalos temporales propuestos en el estudio. Se observa que en el momento basal existe una relación directa con la Impresión Clínica Global (I.C.G.) tanto del paciente como del familiar, y en un segundo momento se incorporan escalas de tipo cognitivo como ADAS cognitivo, MEC y test del Reloj. A los doce y dieciocho meses las relaciones observadas a los seis meses se hacen más patentes. En definitiva, aparece que a medida que incrementa el intervalo temporal, hay una mayor relación entre la escala del Cuidador y los aspectos cognitivos del paciente. Obviamente, esta misma relación se observa también entre la escala del Cuidador y la valoración de habilidades funcionales tanto básicas como instrumentales (Garre et al., 2000). Por tanto, aparece una importante

evidencia empírica entre la sintomatología no cognitiva asociada a las demencias y sus repercusiones negativas en el cuidador (Ballart et al., 1995; Coen, Swanwick, O'Boyle y Coakly, 1997; Lieberman y Fisher, 1995; Mangone et al., 1993), pero también en nuestros resultados están implicados tanto aspectos cognitivos como no cognitivos en el mayor o menor estrés que sufren los cuidadores de estos pacientes.

No obstante, puede ser un efecto secundario o asociado a la propia terapia aplicada, que al incidir especialmente en la rehabilitación cognitiva, podría inducir al cuidador a ser más observador sobre estos aspectos. Hay que considerar también que al no existir una evolución negativa de la capacidad cognitiva no podría justificarse estos resultados por hacerse más patente la pérdida de función cognitiva.

**En relación al objetivo planteado sobre la evolución clínica de los sujetos que conforman los distintos momentos temporales**, es decir, aquellos sujetos que han terminado las distintas fases o intervalos de estudio, se realiza una comparativa entre el momento basal y los seis meses, entre basal y doce meses y entre basal y dieciocho meses, en la que sólo se tienen en cuenta tanto en el momento inicial como en el final los casos que alcanzaron ese momento del estudio. Es decir, la media basal de las distintas puntuaciones obtenidas en los cuestionarios utilizados para determinar la evolución clínica de los pacientes se hace únicamente con los casos que llegaron a los seis meses, los que llegaron a los doce meses y los que llegaron a los dieciocho meses, respectivamente.

Se observa que en relación al ADAS, nuestros resultados sólo aportan mejoras significativas en la subescala no cognitiva del ADAS en los 41 pacientes que terminaron el intervalo correspondiente al momento basal y los seis meses, también observamos dichas mejoras en los 28 pacientes que terminaron todo el periodo de estudio (ver fig 5.1). Sin embargo, los estudios de seguimiento sobre la evolución de la enfermedad de Alzheimer muestran que el incremento del deterioro cognitivo observado en la progresión de la enfermedad de Alzheimer se acompaña de una misma tendencia en las alteraciones neuropsiquiátricas como las ilusiones, agitación, ansiedad, cambios de personalidad (Cummings et al., 1994; Cummings y Trimble, 1995). En nuestro caso, los efectos del tratamiento de psicoestimulación empleado, no reflejan una mejoría significativa en la subescala cognitiva del ADAS (aparece un mantenimiento) pero sí una mejoría como hemos comentado en la subescala del ADAS no cognitivo en el intervalo de dieciocho meses. Estos resultados podrían ser indicativos de que la rehabilitación cognitiva, psicoestimulación y en general la intervención psicoterapéutica en la enfermedad de Alzheimer no sólo incide en la capacidad cognitiva propiamente dicha, sino también en las alteraciones conductuales.

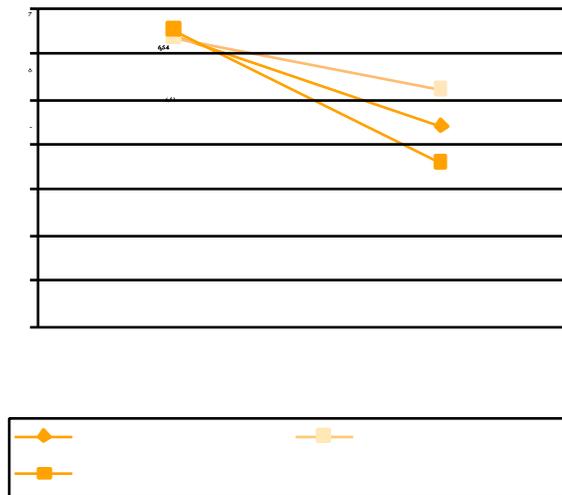
En este sentido, los últimos estudios de los inhibidores de la acetilcolinesterasa van dirigidos a este aspecto, de modo que plantean la posibilidad de una mayor eficacia sobre las alteraciones conductuales y psiquiátricas que sobre los síntomas cognitivos propiamente dichos. No obstante, al igual que Mega, Cummings, Fiorello y Gornbein (1996), no hemos encontrado relaciones claras entre los cambios neuropsiquiátricos y la disminución en las capacidades cognitivas. Parecería que existen mejorías cognitivas no evaluables mediante los test tradicionales que influirían sobre las alteraciones de conducta. Este aspecto es relevante ya que en la terapia implicada no se intervino específicamente sobre la sintomatología psiquiátrica. También se valoró la existencia de tratamiento psiquiátrico y el incremento del mismo durante el estudio, sin que se reflejara ninguna variación al respecto, es decir, la mejoría del ADAS-No Cog no podría atribuirse, al menos en principio, a ningún tipo de intervención externa ajena al estudio clínico que se presenta. De alguna manera, se alcanzan las previsiones terapéuticas que se pretendía, el mantenimiento de la función cognitiva (puesto que se entrenaba y estimulaba preferentemente las áreas cognitivas conservadas) y la no progresión del deterioro, y que el reforzamiento de la estimulación, especialmente empleando las funciones conservadas, supusiese una mejora de la afectividad y conducta. En cualquier caso, todos estos aspectos que relacionan el deterioro cognitivo con la sintomatología psiquiátrica y conductual, y con la aplicación de tratamientos, farmacológicos y no farmacológicos, dirigidos específicamente a la mejora de la función cognitiva, deberá constituir un tema importante de investigación en el futuro próximo.

Por otra parte, los datos que observamos en la figura 5.1 muestran la inexistencia de diferencias en cuanto a los síntomas no cognitivos entre los casos que abandonan y los que continúan en el estudio, tanto al inicio del estudio como en su evolución. Es importante destacar que no se observan diferencias importantes entre el grupo total que alcanza los seis y los que alcanzan los dieciocho meses, es decir, hay homogeneidad en los resultados de seguimiento y no parece que la evolución clínica influya sobre las retiradas del estudio. Similares conclusiones pueden establecerse en relación a los síntomas cognitivos.

Otra forma de evaluar las capacidades cognitivas, ha sido mediante el MEC (versión española del MMSE), que, como se indicó en el apartado de población, material y método, constituye uno de los goldstandar en la valoración de la función cognitiva en la demencia. Los resultados obtenidos reflejan una tendencia ascendente (mejoría de la función cognitiva) desde el momento basal, y de hecho hay un aumento significativo desde el momento inicial a los seis meses en los 41 pacientes que terminan este intervalo de estudio, y continúan esta tendencia los 33 pacientes que

empiezan en el momento basal y terminan a los doce meses para mantenerse hasta los dieciocho meses, en los 27 pacientes que terminan todo el periodo de estudio.

**FIGURA 5.1. Valores medios de la subescala ADAS no cognitivo en cada intervalo temporal**

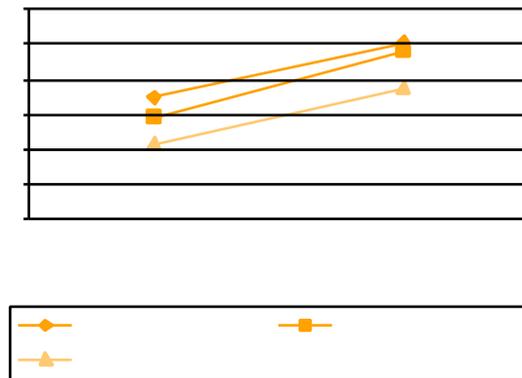


\* Los intervalos señalados en negrita indican que en esos momentos ha habido mejoras significativas.

En la figura 5.2 se presenta, al igual que en la figura 5.1, una comparativa respecto al MEC entre el momento basal y los seis meses, entre basal y doce meses y entre basal y dieciocho meses, en la que sólo se tienen en cuenta tanto en el momento inicial como en el final los casos que alcanzaron ese momento del estudio.

Se observa entonces que aunque la pérdida de sujetos se muestra en las medias obtenidas, la tendencia de mejora se observa en los tres grupos compuestos por los intervalos temporales analizados, aunque como hemos comentado los incrementos significativos debidos al tratamiento de psicoestimulación empleado sólo se hagan entre el momento basal y los doce meses, detectándose esta tendencia ya a los seis meses (ver fig. 5.2). Se comprueba además, que las personas con un mayor grado de deterioro cognitivo, medido por el MEC, son precisamente los que tienen mayor probabilidad de alcanzar la fase final del estudio. Con ello se descarta la posible hipótesis que podría justificar la mejoría en la valoración media

**FIGURA 5.2. Valores medios del MEC en cada intervalo temporal**



\* Los intervalos señalados en negrita indican que en esos momentos ha habido mejorías significativas.

cognitiva de los casos incluidos en que los abandonos se producirían entre aquellos casos que presentarían un mayor deterioro. Como se observa, no hay diferencias importantes entre las personas con enfermedad de Alzheimer que abandonan precozmente (a los 6 meses) y los que se mantienen hasta el final (18 meses), ni al comienzo del estudio ni en los diversos momentos temporales, y que incluso parece que los que abandonan el estudio están incluso cognitivamente mejor. Con ello se observa que la intervención terapéutica produce una mejoría de rendimientos cognitivos que no se ve influida por los abandonos de la terapia y que éstos son resultado más de problemas de soporte sociocomunitario que por la evolución clínica de la enfermedad. En este sentido, se insiste en que parece preciso potenciar recursos tipo clínica de memoria y de ayuda domiciliaria como medio para mantener a las personas con enfermedad de Alzheimer en el entorno comunitario, ya que como se observa por el estudio efectuado, es posible mantener los rendimientos cognitivos durante un periodo prolongado de tiempo. También, estos datos resultan relevantes en cuanto a su comparación con los ensayos clínicos farmacológicos en donde los drop-out o abandonos se relacionan con los efectos secundarios o no tolerancia de la medicación.

Es decir, encontramos una terapia en la que no hay efectos secundarios y cuyo abandono terapéutico se vincula más al apoyo social que a la propia terapia. También, y en este sentido, la metodología del ensayo clínico planteado limitó el seguimiento al considerarse criterio de exclusión la institucionalización del usuario.

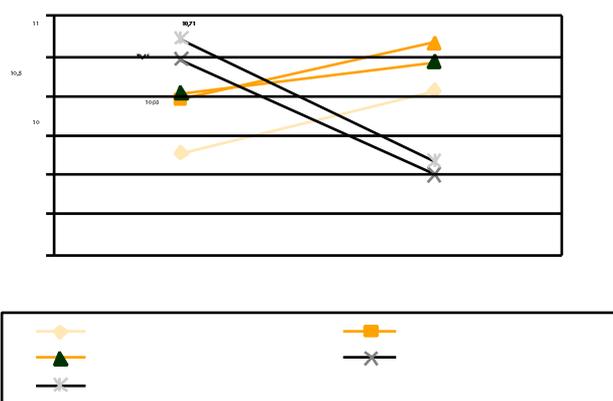
Por otra parte, hay que destacar el estudio de Sánchez y Sayago (2000), quienes en un entorno próximo al nuestro evaluaron las capacidades cognitivas mediante el MEC a pacientes con enfermedad de Alzheimer, en un momento basal y tras un periodo de un año de evolución naturalística, y encontraron una pérdida de 5,3 puntos en el MEC entre ambos momentos. En nuestros resultados hemos señalado una ganancia de 1,88 puntos en dicho cuestionario, y cuya única intervención específica fue la intervención psicoterapéutica evaluada.

Por tanto, lejos de observar un mayor deterioro de las capacidades cognitivas al año, en nuestros pacientes que se han sometido a un tratamiento de psicoestimulación ha habido una ganancia significativa. Teniendo en cuenta que se trata de un grupo de personas con enfermedad de Alzheimer de características similares y en el mismo ámbito en que se ha efectuado este estudio, y a pesar que quizá en el estudio de Sánchez y Sayago el deterioro experimentado en un año sea quizá mayor que el que habitualmente encontramos, deja patente la eficacia clínica de la intervención psicoterapéutica en esta población.

Con respecto a las capacidades cognitivas evaluadas mediante el test del Reloj, parece que han ido abandonando el estudio aquellos pacientes que tenían más conservadas estas funciones. No obstante, las diferencias entre los distintos subgrupos son muy pequeñas, y podrían justificarse por el hecho de ser más sencillo encontrar residencia o cambiar el domicilio (para trasladarse al de un hijo) cuando la función cognitiva frontal está más conservada, si bien entendemos que se trata de un dato que precisará de un estudio más profundo en futuros trabajos para valorar la importancia de la funcionalidad frontal en la evolución de la enfermedad de Alzheimer. En esta línea, hay que indicar que se trata de un test que si bien se le considera de gran valor, incluso en la evaluación de las personas con EA, no se emplea mucho en los ensayos clínicos, lo cual reduce las posibilidades de comparar nuestros resultados con los de otras investigaciones. También esta comparación se encuentra limitada debido a que habitualmente no se estudian los casos que abandonan.

De los grupos que se pueden establecer conforme a los distintos intervalos temporales propuestos, podemos ver que los 28 sujetos que han permanecido hasta los doce y dieciocho meses han sido los que menos se han beneficiado del tratamiento, ya que éstos han empezado en el momento basal con las mayores puntuaciones en comparación a los otros grupos, pero al finalizar el estudio son los que muestran menores valores (ver fig 5.3). Cabe entonces plantear la necesidad de hacer hincapié en la intervención en las funciones frontales, además de ejercitar la memoria y otras actividades cognitivas.

**FIGURA 5.3. Valores medios del test del Reloj en cada intervalo temporal**



\* Los intervalos señalados en negrita indican que en esos momentos ha habido un empeoramiento significativo.

La independencia del paciente para realizar actividades diarias, evaluadas mediante el Barthel, como las actividades instrumentales del anciano medido por el Lawton, no indican ningún cambio significativo entre los distintos momentos temporales. A pesar de que este tipo de pacientes (deterioro leve) que componen nuestro estudio, hacen evaluaciones marcadamente optimistas acerca de sus propias capacidades funcionales (Lawton, 1994), no se observan cambios significativos entre los distintos momentos temporales. En cualquier caso, hay que tener en cuenta que debido al tipo de enfermedad de Alzheimer estudiada, tenemos que existen pocas alteraciones o déficits en estas escalas, de modo que el margen de mejoría es muy pequeño y por tanto el no deterioro puede considerarse como una progresión satisfactoria del cuadro clínico. Se podría establecer que se produce el llamado "efecto techo", lo cual debe llevar a considerar que en este tipo de estudios con personas con EA leve es probable que estas escalas no resulten de gran utilidad y que se haga preciso otras más sensibles al cambio para poder determinar el impacto real de estos tratamientos sobre las actividades de la vida diaria.

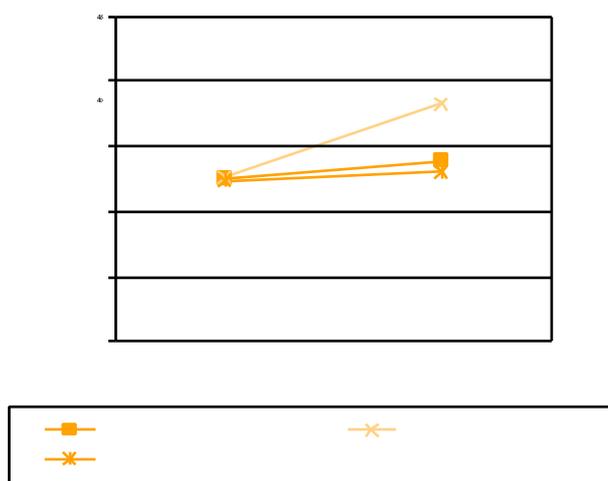
Batzán et al. (1994) han observado distintas relaciones entre las escalas funcionales y el papel del cuidador. Así, en las fases iniciales de la enfermedad, el papel del cuidador se limita a la supervisión de las AIVD, y progresivamente van aumentando las necesidades de atención en las ABVD. En este sentido, es posible que en pacientes con gravedad moderada o grave las Actividades Básicas de la Vida

Diaria represente una función más relevante, o al menos más significativa. Estos resultados no son observados en nuestro estudio, si bien esto se justifica nuevamente porque se trata de pacientes con enfermedad de Alzheimer leve. Estos últimos autores, además, destacan que las escalas que miden AIVD (Lawton) presentan una mayor correlación con el estado cognitivo que la ABVD (Barthel). En nuestros resultados, al igual que Logsdon Gibbons, McCurry y Teri (1999), no observamos que haya una tendencia clara, ya que se observan distintas relaciones entre las escalas que miden la funcionalidad del paciente y sus capacidades cognitivas a través del intervalo del estudio. No obstante, también se obtiene una mayor relación entre las actividades instrumentales y el deterioro cognitivo, ya que al ser éste leve afecta de forma más patente a las funciones más complejas, como es el caso de las actividades instrumentales.

Por otra parte, la escala que mide la **sobrecarga del cuidador** no sufre modificaciones en el periodo de estudio, lo que implica, que aunque el paciente pueda referir algunas mejoras de tipo cognitivo, es probable que éstas no sean suficientemente significativas para influir en la implicación o cuidado que tiene el familiar o persona más cercana al paciente. No obstante, el que esta sobrecarga no se haya incrementado a pesar del carácter progresivo de la enfermedad y el hecho de que el cuidador tenga que implicarse en la terapia teniendo que llevar al paciente para la intervención terapéutica, entendemos que es indicativo de que la terapia realizada interviene positivamente sobre el mantenimiento o estabilización de la enfermedad. En esta línea, hay que significar que la carga del cuidador en enfermedades crónicas tradicionalmente se incrementa con el tiempo, especialmente en los primeros estadios de la enfermedad, y que la supervisión y cuidado de la persona con EA se tiene que mantener al margen de su grado de autonomía, con lo cual el mantenimiento de sobrecarga constituye un elemento que interpretamos de evolución positiva aunque lógicamente sólo como tendencia sin que podamos considerarlo como algo definitivo.

Conforme al cuestionario relativo a **la calidad de vida** "Nottingham Health Profile", se observa que de los tres intervalos temporales propuestos, sólo existen aumentos significativos en el periodo temporal entre el momento basal y los doce meses. Además, se observa que estos sujetos empiezan con una calidad de vida peor que el resto, pero a los doce meses informan de una calidad de vida mejor que la de los otros dos grupos. Se podría interpretar que son precisamente aquellos sujetos que han finalizado el periodo de los doce meses los que peor calidad de vida tenían en el momento basal y los que más se han beneficiado del tratamiento, por lo menos hasta los doce meses (fig. 5.4). Es significativo también que la influencia del

**FIGURA 5.4. Valores medios de calidad de vida en cada intervalo temporal**



\* Los intervalos señalados en negrita indican que en esos momentos ha habido mejorías significativas.

tratamiento sobre la calidad de vida se hace más patente al año del mismo. Este aspecto, que se ha repetido en el análisis y discusión de las distintas variables analizadas con cierta frecuencia, podría justificar el que otros estudios clínicos realizados durante periodos de tiempo más cortos no hayan encontrado resultados tan favorables en la aplicación de intervenciones psicoterapéuticas en personas con enfermedad de Alzheimer. En consecuencia, y cuando se plantee intervención de psicoestimulación o rehabilitación en personas con enfermedad de Alzheimer leve será recomendable que al menos el estudio de seguimiento tenga una duración de un año o superior.

Finalmente, y respecto a esta variable, nuevamente aparece que la calidad de vida no está relacionada con el abandono de la terapia o mantenimiento en la misma hasta el final del estudio, y que por tanto el abandono del tratamiento poco o nada tiene que ver con la evolución de su enfermedad. Asimismo, entendemos que tan importante como la existencia de una mejoría clínica es el que el usuario de la intervención tenga una percepción de mejoría global de su situación vital. Ello nos lleva a considerar la necesidad de la inclusión de este tipo de valoraciones en los estudios terapéuticos de la enfermedad de Alzheimer.

Un aspecto significativo en la valoración de la calidad de vida es que los pacientes con un deterioro cognitivo leve o moderado (como el caso de los pacientes de este estudio) pueden valorar su calidad de vida en mayor medida que aquellos pacientes que tienen un mayor deterioro cognitivo, lo cual puede ser debido a la conciencia que tienen acerca de sus alteraciones neuropsicológicas. Fletcher, Dickinson y Philp (1992) señalan que este tipo de pacientes en sus fases más avanzadas de deterioro, una de las áreas que se ve alterada es la autoconciencia o autococonocimiento de sus condiciones físicas y mentales, y ello influye en los informes de su bienestar o calidad de vida sobre las cuales puedan informar. Por tanto, se trata de una variable a la que se puede dar una gran relevancia debido a las características clínicas de los pacientes estudiados.

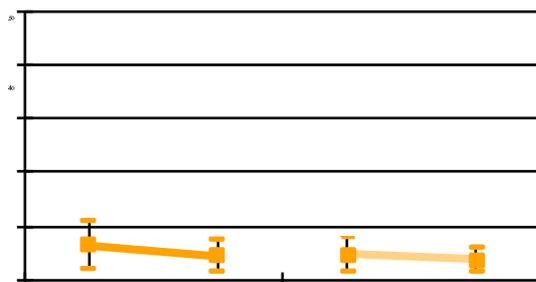
De forma general hemos señalado que sólo aquellas escalas que valoran aspectos emocionales y comportamentales como la subescala del ADAS no cognitivo y la escala de calidad de vida, junto con escalas que valoran las capacidades cognitivas como el MEC y el test del Reloj muestran cambios significativos en algún momento temporal en relación a las medidas tomadas inicialmente. Conforme a la dimensión que señalaban las escalas que valoraban el estado funcional del paciente y la sobrecarga del cuidador, no reflejan ningún cambio significativo entre los intervalos temporales propuestos en este apartado.

Como ya se ha indicado, esto podría deberse al llamado efecto techo en el caso de las escalas de actividades de la vida diaria, y a que las ligeras mejorías psicométricas detectadas son apenas vistas por el cuidador, quien sí confirma que no identifica la existencia de un incremento de sobrecarga atencional, lo cual dadas las características de la enfermedad lo interpretamos como un resultado positivo.

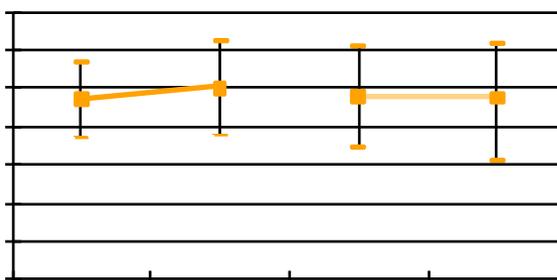
Por otra parte, cuando se ha querido **contrastar los cambios a corto y largo plazo** de los distintos tests empleados, se observa que en los intervalos temporales utilizados sólo informan de mejoras significativas la subescala del ADAS no cognitivo y el MEC, y ambas mejoras han sido relativas al intervalo que corresponde a los seis meses (figs. 5.5 y 5.6). Sería importante destacar que en el apartado anterior, las puntuaciones de otras escalas como calidad de vida o test del Reloj, aunque mejoraban significativamente lo hacían en momentos temporales posteriores a los seis meses.

También señalamos como conforme a las dimensiones relativas a aquellos tests que valoraban el estado funcional del paciente y la sobrecarga del cuidador, que no presentan ningún cambio en los intervalos propuestos.

**FIGURA 5.5. Media  $\pm$  Desviación típica del test ADAS no cognitivo. Muestras relacionadas**



**FIGURA 5.6. Media  $\pm$  Desviación típica del test MEC. Muestras relacionadas**



Vemos que a corto plazo sólo se observan mejoras en aquellas escalas que miden aspectos cognitivos. Una vez que ha empezado el tratamiento no aparece otra serie de mejoras ni funcionales, ni de calidad de vida en los pacientes, ni de sobrecarga de los cuidadores principales.

Probablemente pueda influir en un primer momento la repetición de la evaluación, y el que el paciente esté más preparado de modo que éste incrementa de

forma un tanto artificial los resultados en la primera medición, como sucede a los seis meses. Entendemos que no existen grandes diferencias en los distintos puntos temporales. Téngase en cuenta que en las figuras 5.5 y 5.6 se compara un intervalo de seis meses con otro de doce meses en una enfermedad neurodegenerativa, y por tanto no se trata de periodos equivalentes. En cualquier caso, lo más relevante es que no encontramos ningún área de evaluación que registre un empeoramiento, tal y como correspondería a la evolución naturalística de la enfermedad.

También, y con el objetivo de poder comparar el grupo experimental con otros grupos control, se ha comparado aquél con un subgrupo de personas mayores en la comunidad que fueron estudiados para otro trabajo que registraba la evolución en el tiempo de los síntomas depresivos y cognitivos. Así, en el **establecimiento de diferencias realizado entre el grupo experimental y el grupo control**, se ha observado que en cuanto a este último hay una tendencia degenerativa en las capacidades cognitivas con el paso del tiempo, como es normal en esta enfermedad. Tal es así, que autores como Lezak (1995) definen la demencia como un deterioro cognitivo global. Se encuentra en el grupo control (sobre el que no se ha actuado) un deterioro equivalente a 3 puntos en la escala MEC, que es una cantidad cercana a la que se encuentra en los estudios de estas características, y menor que el que describían Sánchez y Salyago (2000) y que ya señalamos previamente que sus datos quizá resultaban elevados. En cualquier caso, los estudios naturalísticos sin intervención con personas afectas de enfermedad de Alzheimer muestran de forma invariable una reducción progresiva de las capacidades cognitivas, que desde un punto de vista psicométrico se puede valorar en 3-5 puntos en el Mini-Examen Cognoscitivo.

Por el contrario, en nuestros resultados se observa que la variabilidad a los dieciocho meses tiene un signo contrario, de modo que parece dar lugar a un curso distinto del proceso degenerativo entre los diferentes pacientes (ver fig 5.7). Siguiendo el mismo planteamiento, para establecer si en el grupo experimental existen diferencias significativas en el mismo intervalo temporal, hemos observado que los sujetos ni aumentan ni disminuyen su capacidad cognitiva, sino que mantienen sus funciones cognitivas, a pesar del proceso degenerativo de la enfermedad. Cuando hemos tenido en cuenta la influencia de ambos grupos en las capacidades cognitivas evaluadas en el intervalo temporal, sí que hemos observado la existencia de diferencias significativas.

Las tendencias entre los dos grupos se observan en la fig 5.7. Por tanto, nuevamente encontramos que parecen existir beneficios directos en la intervención psicoterapéutica en este grupo poblacional respecto a la no intervención, comparándolos

**FIGURA 5.7. Grupo control y experimental de los valores obtenidos del test MEC**

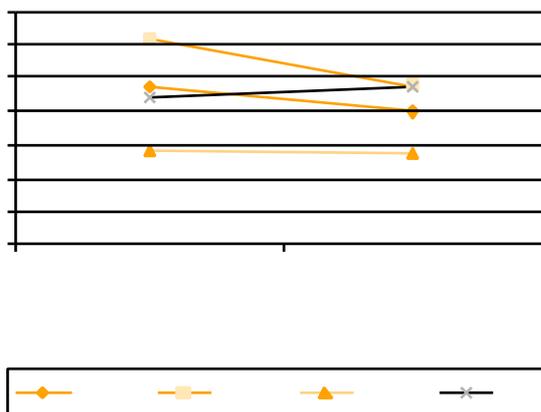


con personas que padecen también una enfermedad de Alzheimer y que viven en el mismo entorno, independientemente de las terapias complementarias aplicadas.

Cuando nos hemos planteado asignar a los pacientes del grupo experimental a dos grupos en función de los valores obtenidos en el MEC (mayor o menor alteración de sus capacidades cognitivas) y ver cómo han cambiado de grupo a lo largo del periodo de estudio, hemos observado que se confirma el resultado obtenido anteriormente, un alto porcentaje (74,07%) de la muestra que terminó el estudio, no mostraban ni mejora ni empeoramiento de sus funciones cognitivas, es decir los que habían empezado con mayores alteraciones cognitivas las seguían mostrando a través de todo el intervalo del estudio; lo mismo ocurría con los que empezaban con menores alteraciones en sus funciones cognitivas. Un 22,21% había mejorado en algún momento temporal, frente a un 3,7% que había empeorado con respecto al primer momento.

A pesar de la dificultad existente en la determinación de los límites donde empieza el envejecimiento normal y la EA, y a su vez los distintos grados de demencia, ya que se considera dicha enfermedad como un proceso de deterioro continuo, hemos realizado comparaciones con otros grupos controles, los cuales informaban de valores superiores e inferiores al de la media  $\pm$  la desviación típica obtenida del grupo experimental. Nuestros resultados señalan la existencia de diferencias significativas entre los grupos en las puntuaciones del MEC durante el intervalo temporal del estudio. En la figura 5.8 se representan los tres grupos controles y el grupo experimental, donde vemos que:

**FIGURA 5.8. Valores medios del MEC de los grupos controles y experimental en el intervalo basal y dieciocho meses**



- El primero se formó por aquellos sujetos que obtuvieron valores superiores en el MEC del momento basal (media más la desviación típica obtenida del grupo experimental), en este grupo se observa que hay una disminución significativa de las puntuaciones del MEC a los dieciocho meses, reflejando un pérdida de 6,88 puntos en el MEC. Es interesante tener en cuenta que en este último momento estos sujetos se han situado en valores similares a los que han alcanzado los pacientes que conforman el grupo experimental. Podría entonces interpretarse que el grupo experimental ha conservado durante dieciocho meses las capacidades cognitivas.
- El segundo grupo correspondiente al rango establecido por los valores relativos a la media  $\pm$  la desviación típica del grupo experimental. Refleja una pérdida más suave, con 3,42 puntos en el MEC. Como se ha observado anteriormente, aparecen diferencias significativas en la evolución de las puntuaciones entre los grupos, de modo que el grupo control refleja una pérdida significativa en la puntuaciones del MEC, mientras que el grupo experimental se caracteriza porque estas puntuaciones se mantienen en el tiempo.
- En relación al tercer grupo control, constituido por aquellos pacientes que tienen más deterioradas sus capacidades cognitivas, no reflejan un descenso significativo entre los valores obtenidos entre el intervalo temporal propuesto, ya que hay una diferencia de 0,08 puntos en el MEC.

Se podría interpretar estos resultados de dos formas, una, la más probable, es que el cuestionario utilizado no evalúe el nivel de deterioro de las capacidades cognitivas, tan sólo discrimine entre aquellos pacientes que tienen conservadas o alteradas distintas capacidades cognitivas; otra posible interpretación, es que el nivel de deterioro alcanzado por estos sujetos ha llegado a su límite inferior (efecto suelo) y el deterioro progresivo en este tipo de pacientes sea más lento o es más difícil de detectar psicométricamente, sobre todo en funciones cognitivas que no se evalúan en este cuestionario.

A tenor de los resultados observados en la comparación de los distintos grupos controles y el grupo experimental, se hace necesario resaltar el proceso degenerativo de la enfermedad, el cual queda reflejado en la tendencia descendente observada en los grupos controles. Donde observamos una tendencia descendente más acusada en el grupo que partía de valores mayores en el MEC en el primer momento temporal. El grupo control equiparable al experimental en los valores del MEC en el momento basal, informaba de una tendencia menor que el primer grupo control comentado. Por último, el grupo control que informaba de valores menores en el MEC, en el momento basal, apenas descendía en las puntuaciones del MEC a los dieciocho meses de seguimiento.

Por tanto, es importante tener en cuenta la tendencia del grupo experimental, aquel al cual se le ha aplicado un programa de psicoestimulación, donde vemos cómo, a los dieciocho meses, este grupo ha conservado durante el periodo de estudio sus capacidades cognitivas, o dicho de otra forma, se ha retrasado el deterioro que podría haberse causado debido al proceso degenerativo normal de EA. Ello lo vemos corroborado por la tendencia mostrada por el grupo control que partió en el momento basal de valores similares en cuanto al MEC con el grupo experimental (grupo control 2).

Se afianza aún más si cabe este logro, con el comportamiento o tendencia observada con el grupo control que mejores puntuaciones tenía en el MEC en el momento basal (grupo control 1), ya que no se observan diferencias en los valores finales del este grupo control y los valores alcanzados por el grupo experimental, lo que conllevaría a la siguiente interpretación de nuestros resultados, el programa aplicado a pacientes con EA con un deterioro leve mantiene sus capacidades cognitivas en un intervalo de dieciocho meses.

Los resultados obtenidos lleva a volver a replantear la dificultad de establecer los límites entre el continuo que va desde el envejecimiento normal al desarrollo de la

EA. Ya que así como se ha observado grandes logros en cuanto a los entrenamientos sistemáticos en pacientes saludables para remediar estos déficits asociados a la edad (Baldelli et al., 1993), parece que no hay tantos estudios que corroboren la efectividad de este tipo de tratamientos en pacientes con Alzheimer.

Por ello, poder establecer límites claros entre el envejecimiento normal y entre los distintos grados de patología degenerativa referente a las alteraciones de las capacidades cognitivas de los pacientes se convierte en una labor ardua, en la cual no parece posible establecer categorías cerradas en cuanto al deterioro cognitivo, amén de la gran variabilidad intraindividual que muestran estos pacientes en el proceso degenerativo provocado por la enfermedad.

Partiendo de una capacidad cognitiva frecuente en el proceso normal del envejecimiento como son los déficits en el funcionamiento de la memoria (Craik, Byrd y Swanson, 1987), vemos cómo esta alteración cognitiva es uno de los síntomas más frecuentes en pacientes con EA, y este déficit aparece en la primera fase de la enfermedad. Otros síntomas como las alteraciones conductuales y neurológicas pueden no aparecer siempre y/o suelen manifestarse de forma tardía.

Se señala entonces la existencia de determinadas capacidades cognitivas comunes en procesos que reflejan cierta normalidad y otros que informan de una incipiente patología, todo ello enmarcado dentro de un proceso degenerativo. No obstante, sería importante seguir estableciendo un estudio más preciso de aquellas alteraciones cognitivas observadas. Siguiendo el deterioro de capacidades cognitivas específicas en pacientes con EA, como la memoria, habría que señalar tres tipos, memoria episódica, semántica o implícita; la primera que hemos señalado sería la que está más alterada en este tipo de pacientes (EA con deterioro leve) que estamos estudiando, se caracterizaría por estar libre de recuerdo del reconocimiento de información verbal o no verbal. No obstante y a pesar de lo comentado, vemos que las alteraciones en este tipo de memoria sigue sin ser exclusivo de pacientes con EA, ya que Bäckman, Mäntyla y Herlitz (1990) señalan que en relación a este tipo de memoria cabe destacar que no sólo los pacientes con Alzheimer realizan peor aquellas tareas relacionadas con la memoria episódica. No obstante, a diferencia de otros grupos de pacientes, éstos tienen además dificultades para beneficiarse de una variedad de diferentes formas de apoyo cognitivo y ambiental que les facilite el recuerdo.

A tenor de los resultados mostrados por estos autores nos lleva a considerar que posiblemente las diferencias entre los grupos establecidos puedan centrarse en pará-

metros neurológicos, centrados en la plasticidad neuronal. Las primeras investigaciones realizadas en este sentido apuntaban que los intentos para ayudar a codificar o recordar información en los pacientes fallaban debido a las limitaciones fisiológicas que no podían ser compensadas (Mitchell, Hunt y Schmith, 1986; Martín, Brouwers, Cox y Fedio, 1985).

Investigaciones más recientes, como las realizadas por Bäckman (1992) y Herlitz y Viitanen (1991), cambian esta concepción, señalando tal vez que en el proceso continuo que va desde la normalidad del envejecimiento al desarrollo de enfermedades degenerativas como el Alzheimer, la plasticidad neuronal no puede considerarse de forma categórica en la aparición de los diferentes déficits cognitivos y de aprendizaje de este tipo de pacientes en los cuales nos basamos en nuestro estudio. Sería importante volver a destacar cómo los dos grupos a los cuales estamos haciendo referencia estarían cercanos en el continuo propuesto, envejecimiento normal y demencia tipo Alzheimer con un deterioro leve. Estudios como los señalados (Herlitz, Adolfsson, Bäckman y Nilson, 1991; Karlsson et al., 1989) son bastantes consistentes en destacar que cuando a estos pacientes se les entrena cognitivamente, aumentan o recuperan las capacidades cognitivas deterioradas en un primer momento.

Concretamente, Bäckman (1992) señala que a este tipo de pacientes cuando se les entrena cognitivamente mejoraban en la codificación y recuerdo de la información, en relación a las valoraciones realizadas antes de la aplicación del programa de entrenamiento. Tal vez la diferencia que se puede establecer conforme a los dos grupos propuestos es que para que los programas de entrenamiento sean efectivos sería necesario un mayor apoyo apropiado en los pacientes con Alzheimer para que existan mejoras en capacidades cognitivas como la memoria.

Existe, sin embargo, otro tipo de estudios que señalan que cuando se realizan entrenamientos relacionados con imágenes o organización de la información no se observan ganancias o éstas son mínimas (Yesavage, 1982; Yesavage, Westphal y Rush, 1981); no obstante, estas investigaciones han usado métodos basados en estrategias que requieren una considerable cantidad de esfuerzo cognitivo y están asociadas a destrezas que están severamente alteradas en EA (Bäckman, Josephsson, Herlitz, Stigsdotter y Viitanen, 1991). En este sentido, hay que significar que la intervención psicoterapéutica propuesta en este estudio no se ha centrado en los déficits sino específicamente en potenciar las áreas cognitivas conservadas, como corresponde inicialmente a las terapias de psicoestimulación y entrenamiento cerebral.

Por otra parte, Herlitz et al. (1991) demostraron que las señales de recuerdo de objetos aumentaron cuando los sujetos codificaron la información en forma de actividades motoras. Hay que señalar que los efectos beneficiosos de la actividad motora en la memoria en EA es consistente con estudios histopatológicos (Brun y Englund, 1981) y estudios referentes a la utilización de la glucosa en el cerebro (Chase et al., 1984; Cutler, et al., 1985) indicando que las áreas motoras y sensoriales están menos afectadas en EA que otras regiones corticales. Ello sugiere que la habilidad para utilizar la actividad motora como una ayuda para la memoria, puede estar más preservada en el proceso de la enfermedad que otras habilidades compensatorias. Por tanto, cabría esperar que la carencia de resultados exitosos en los anteriores estudios propuestos se deba al entrenamiento de habilidades que permanecen más deterioradas en este tipo de pacientes. Por el contrario, la metodología propuesta en este estudio se centra preferentemente en la actividad motora e interactiva, especialmente con el computador potenciando la estimulación multicanal y favoreciendo con ello la conservación de la función cognitiva.

Como observamos, la pertinencia de aquellos apoyos o habilidades que se utilizan en los distintos tipos de entrenamiento cognitivo es determinante en la efectividad del mismo. Otro problema que puede aparecer en cuanto a los tratamientos cognitivos es que mientras que algunos de éstos se han centrado en el entrenamiento de componentes específicos para saber cómo afecta al funcionamiento de la memoria, otros se han centrado en el entrenamiento de las funciones de la memoria, así como en otras funciones cognitivas o no cognitivas (Yesavage, 1984; Stigsdotter y Bäckman, 1989). Es preciso significar aquí también que el programa de intervención empleado se centra en la estimulación de diversas funciones cognitivas aunque siempre al nivel de dificultad que el paciente pueda resolver y sólo incrementando el nivel cuando el paciente resuelve los ejercicios previos con facilidad.

En general, los resultados observados muestran que existen mayores mejoras en capacidades cognitivas como la memoria después del entrenamiento, resaltando así la plasticidad del funcionamiento de la memoria en pacientes con mayor edad. En la mayoría de las investigaciones sobre este tipo de programas de entrenamiento han observado que este tipo de mejora después de la aplicación del programa, si estos efectos se han mantenido a largo plazo, no ha sido tan valorado o demostrado (Scoggin y Fienias, 1998). No obstante, hay una serie de investigaciones que señalan el mantenimiento de las ganancias en un intervalo temporal amplio, por ejemplo, Stigsdotter y Bäckman (1989), en la aplicación de un programa de entrenamiento de memoria, en el que entrenaron la recodificación, las funciones atencionales y relajación, observaron mejoras en el funcionamiento de la memoria, y esta

ganancia se mantenía hasta los seis meses después de completar el programa. Otro estudio realizado por Breuil et al. (1994) aplicaron un programa basado en la estimulación cognitiva y observaron una mejora en la memoria a los siete meses. Esta mejora fue detectada mediante el MMSE y en una subescala relativa a la memorización de lista de palabras, de la batería CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; Morris et al., 1989; Welsh et al., 1992). Resultados estos que al menos parcialmente compartimos con los obtenidos en nuestro estudio.

Posibles aspectos pueden determinar el no mantenimiento de las capacidades entrenadas, desde el adiestramiento de capacidades muy específicas y la no generalización de estas ganancias a otras capacidades cognitivas (Hofmann, Hock y Muller-Spahn, 1996; Kesslak, Nackoul y Sandman, 1997), hasta el efecto del propio proceso degenerativo imposibilitando el mantenimiento de estas ganancias, donde sólo se observa un mantenimiento temporal de las capacidades ganadas (Quayhagen, Quayhagen, Corbeil, Roth y Rodgers, 1995). Por este motivo, parece razonable que los objetivos terapéuticos de un programa de intervención psicoterapéutica en personas con enfermedad de Alzheimer se dirija prioritariamente hacia la conservación de las funciones y no tanto hacia su rehabilitación, como sucedería en los casos de accidente cerebro-vascular.

Conforme a la generalización de resultados, Quayhagen y Quayhagen (1989) examinaron los efectos de un programa de rehabilitación cognitiva desarrollado en el hogar del paciente, en un grupo control y en pacientes con EA. El programa estaba centrado en aquellas actividades cognitivas ecológicamente relevantes para el paciente y fue llevado a cabo dicho entrenamiento por las esposas de los pacientes. Los resultados aportados por esta investigación señalaron que el grupo de pacientes con EA no presentaron variaciones en su rendimiento a través de los ocho meses que duró el programa frente al grupo control, el cual mostraba una marcada disminución en la realización de sus actividades.

Dado que el curso normal de la EA es una disminución progresiva (como se observa en el grupo control), un mantenimiento en las capacidades del paciente puede ser tomada como una evidencia de que el programa aplicado fue exitoso. Más aún, en dicho experimento se observó cómo los cuidadores que entrenaban a los pacientes informaban del mismo nivel de depresión, bienestar, satisfacción, mientras que los cuidadores del grupo control informaban de cambios negativos a través del tiempo en todas las variables señaladas. Ello indica, por tanto, que el entrenamiento en cuestión aportaba también efectos positivos relativos a la salud mental de los cuidadores. Nuestros resultados se sitúan en la misma línea que los de Quayhagen y

Quayhagen (1989), observándose un mantenimiento de la capacidad cognitiva y problemas de conducta en las personas con EA sometidos a la intervención psicoterapéutica frente al grupo control que muestra descensos notables tanto de su capacidad cognitiva como de su sintomatología psiquiátrica.

Como observamos, la generalización de las ganancias obtenidas de este tipo de programas aplicados, no sólo se circunscriben al área cognitiva del paciente, sino que se amplía a aquellas áreas más emocionales. Sería importante destacar la interrelación observada entre las alteraciones cognitivas observadas y distintos factores, como puede ser aquellos aspectos conductuales, referidos a las estrategias que utiliza el paciente para el recuerdo o la codificación; o debido a factores más emocionales como la influencia de variables como la ansiedad y la depresión.

En relación a estas variables emocionales, sería importante destacar que un 40% de los pacientes con EA también reúne criterios de síndrome depresivo, y un número importante de pacientes con esta enfermedad presenta síntomas aislados de depresión sin la intensidad y duración suficientes para merecer tal diagnóstico, sería importante destacar que estos síntomas tienen una prevalencia mayor en las formas incipientes o moderadas de deterioro cognitivo. Por tanto, la depresión puede añadir un exceso de discapacidad a la imagen clínica del pacientes con EA, es decir una discapacidad que existe previamente y va más allá de la discapacidad que puede explicarse por el proceso o enfermedad primaria (Yanguas y Leturia, 2000).

Se puede observar en este tipo de pacientes el proceso contrario, donde sea el deterioro cognitivo el que esté afectando a la depresión, las alteraciones de la memoria, lenguaje y orientación en el espacio y tiempo disminuyen progresivamente a través del curso de la demencia alterando las pautas de las actividades de la vida diaria, y a su vez alterando tanto el entorno familiar como social. En concreto, la dificultad en la adquisición o recuerdo de nueva información puede causar frustración, ansiedad, depresión y retirada de las relaciones interpersonales (Howard y Patterson, 1989). De hecho, Kesslak et al. (1997) se centraban específicamente en un programa que facilitase la adquisición de nueva información, como, por ejemplo, el recuerdo de nombres. Desarrollaron dicho programa incluyendo tareas de reconocimiento de cara y nombres durante cuatro meses, y observaron que durante la aplicación del programa los pacientes mejoraron en el recuerdo de los nombres y las caras, mejorando también en otros aspectos no cognitivos como en la depresión. Por tanto, como observamos, se puede establecer un círculo vicioso en el agravamiento de las manifestaciones tanto cognitivas como comportamentales sobre todo en las primeras fases de la demencia. Nuestros resultados se sitúan en la misma dirección,

de modo que se evidencia una mejoría significativa de las áreas emocional y conductual (ADAS-Cog) con la intervención realizada, a pesar de que los cambios en las capacidades cognitivas no sean tan evidentes (fig. 5.1, pág. 131).

Vemos, por tanto, cómo el desarrollo de este tipo de programas de entrenamiento cognitivo puede mejorar tanto las dimensiones cognitivas como comportamentales y emocionales de los pacientes aquejados de Alzheimer, y en cierta manera puede intervenir en los mecanismos biológicos que promueven la plasticidad neuronal para compensar la condición degenerativa de la enfermedad. En consecuencia, sería importante destacar una serie de nociones básicas a tenor de los distintos estudios revisados y que han sido:

1. Los programas se deben basar en aquellas tareas que no requieran la contribución de pautas cognitivas que están severamente dañadas por la patología cerebral del Alzheimer.
2. Los programas desarrollados dentro del ámbito personal, familiar y social tienen más probabilidad de generalizar sus efectos. Especial mención, cabría señalar si están implicados cuidadores directos del paciente.
3. La incorporación de aspectos tanto cognitivos como no cognitivos en los programas refuerzan la relación de ambos. El desarrollo de las actividades de la vida constituyen una parte íntegra de los programas de entrenamiento cognitivo, ya que se utilizan como ayudas externas de la memoria (Green, Linsk y Pinkston, 1986).
4. El compromiso por parte del propio paciente y del cuidador puede, por un lado, reducir los niveles de ansiedad y depresión de ambos, debido a las limitaciones generadas por la enfermedad; por otro lado, favorece la continuidad del programa una vez que éste ha finalizado.

Evidentemente, y aunque aquí hemos tratado de realizar una justificación teórica de las mejoras de una intervención psicoterapéutica, somos conscientes que se trata específicamente de un planteamiento no clínico y que a partir del estudio realizado no se pueden establecer los mecanismos por los cuales los efectos del tratamiento han producido el efecto de mejoría o al menos detención del empeoramiento observado. Para ello deberán emplearse diferentes metodologías. En cualquier caso, parece que, como ya se ha descrito, existen fundamentos teóricos sólidos que justifican la mejoría clínica de una persona con EA cuando recibe una intervención psicoterapéutica, y que hay una tendencia de los profesionales clínicos a emplear este tipo de terapias, así como la solicitud que familias y pacientes hacen de ellas (motivo que complica los ensayos clínicos a doble ciego). Además, se observa en

este estudio que tras año y medio de tratamiento se produce una mejoría estadísticamente significativa de las alteraciones emocionales y conductuales y un mantenimiento de las capacidades cognitivas, con diferencias también estadísticamente significativas en relación al grupo control. Ciertamente, no existe una evidencia rotunda por falta de estudios y financiación de los mismos, pero parece razonable pensar, que este tipo de intervenciones resultan beneficiosas para la persona con EA retrasando la progresión de la enfermedad y mejorando la conducta y ánimo. Será preciso un mayor número de estudios de estas características e incluso con otras innovaciones metodológicas preferentemente multicéntricos con pocos casos por centro (lo cual podría facilitar la realización de un ensayo clínico doble ciego) que permitan confirmar estos planteamientos que aquí se hacen. Hasta entonces, la no existencia de una confirmación empírica contundente no debe llevar a considerar que no existe eficacia clínica.

Por otra parte, y una vez visto que existe un retraso de entrada en las etapas de demencia moderada, parece conveniente abordar el tema relativo a **la calidad de vida** que informan los pacientes de nuestro estudio. En esta línea, sería importante volver a recordar el objetivo principal que se ha tenido en cuenta en el desarrollo de este estudio, que fue contrastar la eficacia de la intervención cognitivo-conductual con un tratamiento combinado en la EA en fase leve para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Para ello se hace necesario señalar que la evaluación de la calidad de vida se ha convertido en un componente importante en el proceso de evaluación de esta población, ya que proporciona una mayor comprensión del impacto de la enfermedad o de los tratamientos empleados; a un nivel distinto y complementario del nivel biológico/fisiológico (Selai y Trimble, 1999). Hay que tener en cuenta que la evaluación de la efectividad de los tratamientos es un aspecto central en las investigaciones realizadas en este tipo de pacientes, con el objetivo de conservar aquellas capacidades que tiene el individuo necesarias para una mejor adaptación del paciente al entorno que le rodea.

Los estudios de calidad de vida actualmente amplían la visión sobre la experiencia de los pacientes, más allá de los aspectos propios del deterioro degenerativo propio de la enfermedad, donde cobra especial relevancia la identificación de sus necesidades específicas necesarias para una posible intervención. Por tanto, una definición ampliamente aceptada sobre la calidad de vida sería un concepto multidimensional, formado por dimensiones psicológicas, familiares, sociales, funcionales y sintomatología física; todas ellas relacionadas con la experiencia del pa-

ciente. A pesar de esta definición detallada, una de las mayores dificultades en el desarrollo de estudios de calidad de vida y en la utilización de medidas estandarizadas es la ausencia de una definición generalmente aceptada, dando lugar a confusiones conceptuales debido a la carencia de modelos con cierta evidencia empírica (Howard y Rockwood, 1995; Lawton, 1997). Todo ello provoca excesivas definiciones de calidad de vida, que difieren unas de otras, sobre todo en tres dimensiones básicas: multidimensional, subjetividad y temporalidad. Con idea de incorporar estos aspectos conceptuales básicos en nuestro estudio, tratamos de utilizar distintas escalas con el objetivo último de valorar el concepto de calidad de vida desde las dimensiones apuntadas.

Con respecto al primer concepto relativo a la **multidimensionalidad**, el concepto de calidad de vida puede englobar dos consideraciones bien delimitadas, uno relativo a las medidas globales que se obtienen y otro a medidas más fragmentarias.

La primera haría referencia a aquellos planteamientos centrados en calidad de vida como un constructo global o como compuesto por múltiples dimensiones. En nuestro estudio, hemos evaluado de forma global la calidad de vida mediante el Nottingham Health Profile. La ventaja que tiene esta aproximación es que debido a que recoge puntuaciones globales, puede facilitar la comparación entre distintos grupos de estudio. A su vez, puede generar cierta controversia ya que se pierde toda la información relacionada a las distintas capacidades evaluadas en cada dimensión. No obstante, como ya hemos señalado anteriormente, se ha observado en los pacientes estudiados un aumento de la calidad de vida al año de comenzar el tratamiento de psicoestimulación.

En relación a la segunda propuesta, es decir, calidad de vida desde un punto de vista multidimensional en nuestro estudio hemos empleado distintos instrumentos para evaluar las distintas áreas específicas. Conforme a la dimensión cognitiva del constructo de calidad de vida, hemos obtenido mediante el MEC una mejoría significativa del comienzo del tratamiento hasta los doce meses, para mantenerse hasta los dieciocho meses. En relación a la valoración funcional de las actividades instrumentales y básicas de la vida diaria de los pacientes se ha empleado el test de Lawton y Barthel. No hemos observado cambios significativos a través del periodo de estudio, debido probablemente a las características propias de la muestra EA con un deterioro leve. Con respecto a los comportamientos neuro-psiquiátricos, se empleó la subescala no cognitiva del ADAS, donde sí observamos una mejoría significativa en el periodo de estudio. La utilización de distintos instrumentos de medida

para evaluar las distintas áreas relevantes en este tipo de pacientes, tiene como objetivo evitar consideraciones más fragmentarias, en las cuales se podría haber otorgado más importancia a algunos componentes que a otros.

Como segundo aspecto a destacar se reflejaría la incorporación de **medidas tanto objetivas como subjetivas** en la evaluación de la calidad de vida. Es importante señalar que hasta hace poco tiempo no se han tenido en cuenta las valoraciones que realizaba el propio paciente (Cotrell y Schulz, 1993; Rabins, Kasper, Kleinman y Black, 1999). En nuestro estudio hemos considerado que la diferencia entre una medida y otra se refiere al punto de vista de quien hace el juicio, subjetiva si la realiza el propio paciente y objetiva si esta evaluación la hacen otras personas distintas al propio paciente. Creemos haber tenido en cuenta ambos tipos de medida con las escalas que hemos empleado, tanto las medidas subjetivas informadas por los pacientes como calidad de vida, como valoraciones objetivas relativas a áreas cognitivas y funcionales; también hemos incorporado el aspecto más subjetivo de las personas que cuidan al paciente como "la Impresión Clínica Global", o sobrecarga del cuidador. Ya hemos señalado la mejoría en dimensiones cognitivas, el mantenimiento en el estado funcional del paciente, y en que no ha habido una sobrecarga por parte del cuidador primario. Todo ello se puede interpretar como un resultado exitoso debido a las características propias de la enfermedad.

Con respecto a la **temporalidad**, el establecimiento del intervalo temporal se ha fijado hasta los dieciocho meses, se consideró esta temporalidad pues creemos que los efectos propios del tratamiento de psicoestimulación no serían identificables a corto plazo. De hecho, en los análisis que hemos establecido teniendo en cuenta cambios a corto y largo plazo, hemos obtenido que los aumentos en algunas de las escalas, como el ADAS no cognitivo y el MEC, empiezan de forma gradual desde el comienzo del tratamiento. Cuando se ha querido observar si aparecía algún cambio significativo desde los seis meses de empezar el tratamiento hasta el final del estudio, no se ha detectado. Todo ello nos lleva a señalar la necesidad de realizar estudios longitudinales, en los cuales la incorporación de momentos de medida más amplios puedan ayudarnos a identificar los posibles cambios debidos a los tratamientos empleados. Un aspecto que queda en este estudio por determinar, y que constituye una importante preocupación tanto por los clínicos como por los planificadores e investigadores de la EA, es la evolución del paciente tras la finalización de la terapia. Así, surgen cuestiones como ¿conservará la situación clínica? Y si es así, ¿durante cuánto tiempo?, ¿cuánto tiene que durar la terapia?; cuando se retira la terapia, ¿puede mostrar un deterioro cogni-

tivo más intenso que le haga recuperar el deterioro cognitivo que le correspondería en una evolución natural?

En principio, el planteamiento inicial es que este tipo de terapias debido al carácter progresivo y crónico de la enfermedad deben mantenerse hasta que el deterioro cognitivo de la enfermedad haga prácticamente imposible su aplicación. No obstante, sí conviene que en futuros estudios se limite a un grupo la terapia para ver la evolución, y siempre dentro de los límites éticos, y determinar los efectos del tratamiento tras su interrupción. En este sentido, un aspecto metodológico importante es efectuar también un seguimiento a los pacientes que abandonan la terapia. En cualquier caso, hay que significar la necesidad de estudios en esta dirección ya que en la revisión bibliográfica realizada sobre este tema no hemos encontrado ningún estudio que lo aborde.

Con respecto a los beneficios que se podrían observar en el ámbito familiar, social y económico, ya hemos señalado cómo el progresivo deterioro cognitivo y funcional de la enfermedad de Alzheimer (EA) produce un impacto en el entorno familiar y, especialmente, en el cuidador principal (Pearlin, Mullan, Semple y Skaff, 1990). Se trata de un impacto variable en el tiempo, en el que el cuidador debe afrontar constantemente nuevas situaciones generadoras de carga psicológica, física y social, que producirán cambios en su calidad de vida. Dentro de este contexto aparecen el término de carga del cuidador, que incluye un conjunto de aspectos económicos, físicos y emocionales derivados de la atención a pacientes con discapacidad (George y Gowther, 1986). Un gran número de estudios ha puesto de manifiesto que cuidar a pacientes con EA implica un conjunto de riesgos para la salud física y mental de los cuidadores (Morris, Morris y Britton, 1988; Muñoz-Cruzado y Barba, 1993). Las manifestaciones clínicas de las EA y la progresiva atención que requieren los pacientes son una fuente importante de estrés para sus cuidadores (Baumgarten, et al., 1992). Se trata de un grupo de población que presenta niveles de ansiedad y depresión superiores a la población general (Schulz et al., 1995), tienen un mayor consumo de fármacos y presentan una peor salud autopercebida (Pratt, Schamall, Wright y Cleland, 1985). Garre et al. (2000) señalan que los síntomas no cognitivos, la incapacidad funcional y una peor calidad de vida son factores que afectan a la carga de los cuidadores. Las horas de atención a las actividades básicas de la vida diaria y la carga del cuidador afecta entonces a la calidad de vida. En el estudio realizado se ha visto que la carga del cuidador se mantiene constante, pero que algunas de las variables que inciden en ésta, como los síntomas no cognitivos, muestran una mejoría que neutraliza el incremento progresivo de sobrecarga que acompaña a la cronicidad de la enfermedad de Alzheimer.

Así pues, la existencia de un mantenimiento e incluso mejoría en algunas de las variables que influyen sobre la carga del cuidador van a favorecer el mantenimiento de éste, si bien y como se ha indicado es preciso incrementar los soportes sociales a la enfermedad de modo que además de la intervención terapéutica es preciso una intervención social, entendiendo que la enfermedad de Alzheimer constituye desde el comienzo uno de los ejemplos más significativos de lo que debe ser la nueva atención sociosanitaria que está comenzando su andadura por nuestro país.

Se observa así, que a partir del dato conocido sobre todo los aspectos referidos a la sobrecarga que produce este tipo de pacientes en sus cuidadores y en profesionales de la salud, y que esta carga se duplica tanto por parte del paciente como por parte de los cuidadores principales, ya que no se les resuelve a corto plazo las demandas presentadas por éstos, es preciso tomar medidas, especialmente en el ámbito sociosanitario para paliar éstas. Debido a ello, y a tenor de nuestros resultados, retrasar el deterioro cognitivo observado en este tipo de pacientes, con el consiguiente mantenimiento de calidad de vida no sólo del paciente sino del resto de los miembros familiares, parece factible y deseable la utilización de programas terapéuticos tanto farmacológicos como no farmacológicos de cara a retrasar el progreso de la enfermedad, mejorar la situación tanto del paciente como de sus cuidadores y también mantener el mayor tiempo posible a la persona en el entorno comunitario. Actualmente, se divisa en el horizonte la necesidad de una ley de la dependencia, uno de cuyos grupos poblacionales más afectados será sin duda las personas con enfermedad de Alzheimer, será preciso poner en marcha los recursos precisos para que el grado de dependencia de este colectivo sea el menor posible y cuanto menos se pueda detener la progresión de la misma. Se abre por tanto el reto de atender mejor a las personas con EA, de poder aplicarles una terapia que permita modificar el curso de la enfermedad (tenemos indicios que tanto las terapias farmacológicas como las no farmacológicas influyen en el mismo aunque no sea contundente) y de tratar de conseguir esto de forma eficiente, es decir, sin un incremento notable de recursos económicos. Para ello será preciso evitar la institucionalización, y mejorar y refinar las intervenciones terapéuticas.

Consideramos que la realización de estudios como el que aquí se presenta es una de esas vías y que para futuros estudios será preciso, cuanto menos, que tengan una casuística elevada, un tiempo de seguimiento superior a un año (preferiblemente que como mínimo sea de dieciocho meses); que se compare con otros grupos de control que permitan valorar cambios evolutivos; y que introduzca como medio de evaluación la valoración de la calidad de vida tanto de las personas con EA como de sus familiares.



## CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES

A pesar de que no existe una definición totalmente satisfactoria y universalmente aceptada del síndrome demencial. La mayoría de los autores lo han definido como un síndrome adquirido, producido por una patología orgánica que, en un paciente sin alteraciones del nivel de conciencia, ocasiona un deterioro progresivo persistente de varias funciones mentales superiores, provocando una incapacidad funcional en el ámbito personal, social y/o laboral.

La rehabilitación de los déficits provocados por la enfermedad de Alzheimer ha sido uno de los objetivos principales de este estudio. Partiendo de posicionamientos teóricos basados en la plasticidad neuronal, los cuales se centran en la regeneración de las neuronas lesionadas e incluso el establecimiento de nuevas conexiones, se ha tratado de contrastar la efectividad de un tratamiento basado en la psicoestimulación e intervenciones cognitivo-conductuales para entrenar y a su vez mejorar aquellas capacidades cognitivas, emocionales, relacionales y físicas más conservadas, ello resultará en un informe de mejores índices de calidad de vida en este tipo de pacientes.

Las conclusiones más relevantes extraídas de esta investigación se exponen a continuación y en ellas se refleja la eficacia de la intervención cognitivo-conductual con un tratamiento combinado en la enfermedad de Alzheimer en fase leve, donde vemos que existe una mejora en la calidad de vida de los pacientes y de sus familiares, y además hay un retraso de entrada en etapas de demencia moderada.

Con respecto a la mejora de **la calidad de vida global en estos pacientes**, se ha observado en estudios previos que este índice es valorado en mayor medida por este tipo de pacientes con deterioro leve o moderado, ya que este tipo de pacientes en fases más avanzadas de deterioro, muestran mayores alteraciones en su autoconciencia o autoconocimiento de sus condiciones físicas y mentales; y ello, por supuesto, influye en los informes de bienestar o calidad de vida sobre las cuales puede

informar. La consideración de esta variable en este estudio puede dar una gran relevancia debido a las características clínicas apuntadas en este tipo de pacientes.

En este trabajo se muestra cómo el tratamiento aplicado mejora durante todo el intervalo del estudio, áreas específicas relativas a las alteraciones psiquiátricas y conductuales asociadas al deterioro cognitivo, en cuanto a las capacidades cognitivas sólo se observa una mejoría hasta los doce meses del inicio. Con respecto al nivel funcional, ésta se mantiene a través de los diferentes momentos temporales. Se observa, por tanto, que los índices generales de calidad de vida mejoran a los doce meses de empezar el estudio. Es especialmente destacable, como aquellos pacientes que finalizan el estudio son los que más se benefician del tratamiento, ya que éstos eran los que informaban de menores índices de calidad de vida al comenzar el estudio.

Todo ello, plantea como el efecto positivo derivado del tratamiento aplicado en las distintas áreas conservadas se tienden a manifestar a largo plazo, debido a que estos pacientes mantienen sus funciones tanto cognitivas como funcionales o emocionales. Así, los resultados señalados constatan el mantenimiento, sino mejora, de determinadas dimensiones de la calidad de vida en pacientes con Alzheimer.

Otros resultados obtenidos en este estudio señalan cómo el tratamiento aplicado mejora no sólo la **calidad de vida** del paciente, sino que también la de los **familiares cuidadores** de éstos. Es importante destacar que la carga del cuidador en enfermedades crónicas tradicionalmente se incrementa con el tiempo, especialmente en los primeros estadios de la enfermedad. El que en este estudio los pacientes no supongan una mayor sobrecarga para los cuidadores durante el periodo de estudio, a pesar del carácter progresivo de la enfermedad, constata la efectividad del tratamiento aplicado en el mantenimiento o estabilización de la enfermedad.

En relación al **retraso de entrada en etapas de demencia moderada**, se ha observado que el tratamiento de psicoestimulación llevado a cabo **mantiene** las capacidades cognitivas y **retrasa** en dieciocho meses los efectos deteriorantes de la enfermedad, en concreto en las capacidades cognitivas. En este estudio se ha observado diferencias a los dieciocho meses entre el grupo de pacientes que se ha sometido al tratamiento de psicoestimulación y un grupo de pacientes equiparable al deterioro cognitivo observado en el momento inicial del estudio. Concretamente, el primer grupo mantiene sus capacidades cognitivas frente al deterioro progresivo observado en el segundo control, en un análisis más pormenorizado se ha observado que un alto porcentaje (74,07%) de los pacientes sometidos al tratamiento de psico-

estimulación mantuvieron sus capacidades cognitivas a través del intervalo de estudio, frente a un (22,21%) habían mejorado en algún momento del intervalo temporal, y sólo 3,7% habían empeorado.

Podemos afirmar que el retraso cognitivo observado en los pacientes que se han sometido al tratamiento de psicoestimulación se prolonga a los dieciocho meses, debido a que no se observan diferencias entre un grupo de pacientes que empezaba el estudio con mejores capacidades cognitivas y el grupo sometido al tratamiento cognitivo, en las capacidades cognitivas observadas a los dieciocho meses.



## BIBLIOGRAFÍA

- Agüera, L.F. (1998). Puntuaciones del Test del Reloj. En Demencia. Una aproximación práctica. Barcelona: Masson.
- Ajuriaguerra, J., Muller, M. y Tissot, R. (1960). A propos de quelques problemes posés par l'apraxia dans les demences. L'Encephale, 5, 375-401.
- Ajuriaguerra, J., Rego, A. y Richard, J. (1970). Psychologie et Psychometrie du veillard Confrontations Psychiatriques, 5, 27-37.
- Alberca, R. (1998). Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer. En R. Alberca y S. López-Pousa (eds.). Enfermedad de Alzheimer y otras demencias (pp. 319-336). Madrid: IM&C.
- Albert, M. L., Feldman, R. G. y Willis, A. L. (1974). The subcortical dementia of progressive supranuclear palsy. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 37(2), 121-130.
- Allen, M. (1983). Models of hemispheric specialization Psychological Bulletin, 93, 73-104.
- Alom, J. (1993). Formas clínicas de demencia vascular. En J., Matías-Cuiu, A. Culebras, G.C. Román (eds.). Nuevos conceptos en demencia vascular (pp. 71-77). Barcelona: Prous Editores
- Alom, J. (1987). Evaluación Neuropsicológica de las Demencias. En Matías-Guiu, J., Casquero, P. y Horga, J.F. (eds.). Demencias (pp. 3-15). Barcelona: MCR.
- Alonso, J., Anto, J.M. y Moreno, C. (1990). Spanish versión of the Nottingham He-

- alth Profile: Translation and preliminary validity. *American Journal of Public Health*, 80, 704-708.
- Alonso-Fernández, F. (1979). *Psiquiatría de la vejez* En A. Fernández (ed.). *Fundamentos de la psiquiatría actual* (857-922). Madrid: Paz Montalvo.
- Álvarez, X.A., Fernández Novoa, Caamano, J., Corzo, L., Zas, R., Beyer, K., Lao, J. I. y Cacabelos (1997). Cerebrovascular changes associated with interleukin-1 beta (IL-1 beta) and histamine (HA) levels in Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 26 (826), 375-8.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington: American Psychiatric Association.
- Anand, R. y Gharabawi, G. (1996). Clinical development of Exelon (ENA-713): the ADENA programme. *J. Drug Dev. Clin. Pract.*, 8: 117-122.
- Anand, R., Gharabawi, G. y Enz, A. (1996). Efficacy and safety results of the early phase studies with exelon (ENA-713) in Alzheimer's disease: an overview. *J. Drug Dev. Clin. Pract.*, 8, 109-116.
- Anderson, S.W., Damasio, H. y Jones, R.D. (1991). Wisconsin card sorting performance as a measure of frontal lobe damage. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, 1991; 13: 909-922.
- Anschutz, L., Camp, C. y Markley, R.P. (1987). Remembering mnemonics: a three year follow-up on the effects of mnemonics training in the elderly adults. *Experimental and Aging Research*, 13, 141-143.
- Bäckman, L. (1990). Plasticity of memory functioning in normal aging and Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 82(Supl. 129), 32-36.
- Bäckman, L. (1992). Memory training and memory improvement in Alzheimer's disease: rules and exceptions. *Acta Neurologica Scandinavica*, 139, 84-89.
- Bäckman, L., Josephsson, S., Herlitz, A., Stigsdotter, A. y Viitanen, M. (1991). The generalizability of training gains in dementia: Effects of imagery-based mnemonic on face-name retention duration. *Psychology and Aging*, 6, 489-492.

- Bäckman, L.; Mäntylä, T. y Herlitz, A. (1990). The optimization of episodic remembering in old age. En P.B. Baltes y M.M. Baltes (eds.). *Successful aging: perspectives from the behavior sciences*. New York: Cambridge University Press.
- Baddeley, A. y Wilson, B.A. (1994). When implicit learning fails: amnesia and the problem of error elimination. *Neuropsychologia*, 32, 53-68.
- Baldelli, M.V., Pirani, A., Motta, M., Abati, E. Mariani, E., y Manzi, V. (1993). Effects of reality orientation therapy on elderly patients in the community. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 17, 211-218.
- Ballart, C.G., Saad, K., Coope, B., Graham, C., Gahir, M. y Wilcock, G. (1995). The aetiology of depression in the careers of dementia sufferers. *Journal of Affective Disorders*, 35, 59-63.
- Baltes, P.B. y Schaie, D.W. (1976). On the plasticity of intelligence in adulthood and old age: where Horn and Donaldson fail. *American Psychologist*, 31, 720-725.
- Barcia, D. (1991). Memoria y Recuerdo. *Symposium Internacional sobre Aspectos Actuales de la Memoria Normal y Patológica*. Murcia.
- Barcia, D. y Leal, C. (1969). Aspectos patológicos de los Traumatismo Craneales. IX Reunión Médica de Levante. Murcia.
- Barker, A. Jones, R. y Jennison, C. (1995). A prevalence study of age-associated memory impairment. *British Journal of Psychiatry*, 167(5), 642-648.
- Bartus, R.T., Dean, L.R., Beer, B. y Lippa, A.S. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*, 217, 408-417.
- Battersby, W.S., Bender, M.B., Pollack, M. y Kahn, R.L. (1956). Unilateral "spatial agnosia" ("inattention") in patients with cortical lesions. *Brain*, 79, 68-93.
- Batzán, J.J., Pérez del Molino, J., Alarcon, T., San Cristóbal, E., Izquierdo G. y Manzarbeitia, J. (1993). Índice de Barthel: Instrumento válido para la valoración funcional de pacientes con enfermedad de cerebrovascular. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 28(1), 32-40.

- Baumgarten, B., Battista, R.N., Infante-Rivard, C., Hanley, J.A., Beckev, R. y Gauthier, S. (1992). The psychological and physical health of family members caring for an elderly person with dementia. *Journal of Clinical Epidemiology*, 29, 245-254.
- Baumgarten, M. (1989). The health of persons giving care to demented elderly: a critical review of the literature. *Epidemiology*, 42, 1137-1148.
- Baztán, J.J., González, J.I. y del Ser, T. (1994). Escalas de actividades de la vida diaria. En Del Ser Quijano, T. y Peña-Casanova, J., *Evaluación Neuropsicológica y Funcional de la Demencial*. Barcelona: Prous.
- Benton, A. L. y Sivan, A. B. (1984). Problems and conceptual issues in neuropsychological research in aging and dementia. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6 (1), 57-63.
- Benton, A.L. (1955). *Revised visual retention test* (5th ed.). New York: Psychological Corporation.
- Berg, L., Miller, J.P., Baty, J., Rubin, E.H., Morris, J.C. y Figiel, G. (1992). Mild senile dementia of Alzheimer type 4: Evaluation of intervention. *Annals of Neurology*, 31(3), 242-9.
- Berg, S., Nilsson, L. y Scanborg, A. (1998). Psychological assessment of the elderly. En JP Wattis y I. Hindmarch (eds.). *Psychological assesment of the elderly*. London: Churchill Livingstone.
- Bergado-Rosado J. A. y Almaguer-Melian W. (2000). Mecanismos celulares de la neuroplasticidad. *Revista de Neurología*, 31(11), 1074-1095.
- Bermejo, F., Rivera, J., y Pérez del Molino, F. (1997). Family and social aspects in dementia. *Medicina Clinica (Barc)*, 109(4), 140-146.
- Bermejo, F., López, L. y Pascual, L. F. (1993). Trastornos de memoria y deterioro cognitivo en el anciano. En Bermejo, F. y Del Ser, T. (eds.), *Demencias: Conceptos actuales* (pp. 39-51). Madrid: Ferrer Internacional, S.A.
- Berrios, G.E. (1985). Depressive pseudodementia or melancholic dementia: a 19th century view. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 48(5), 393-400.

- Boada, M. (1993). Trastornos cognitivos en la población geriátrica de la ciudad de Barcelona: aproximación clínico-epidemiológica. Tesis doctoral. Universidad de Barcelona, Departamento de Salud Pública y Legislación Sanitaria.
- Boada, M. (1994). Definición, clínica y diagnóstico del deterioro cerebral senil y demencia. *Medicine*, 6, 14-25.
- Boada, M. y Jodar, M. (1995). La enfermedad de Alzheimer y otras demencias corticales. En Boada, M. y Tárraga, L. I. (eds.), *El médico ante la demencia y su entorno* (Módulo 2, pp. 63-76). Barcelona: Bayer, S.A.
- Boada, M. y Tárraga, L. (1998). El tratamiento longitudinal de la enfermedad de Alzheimer. *Continua Neurológica*. 1(1), 82-106.
- Boada, M., Nebot, C. y Canela, J. (1988). Étude de gré de détérioration dans la population pour la maladie chronique à Barcelone. En *La science des systèmes du dopamine de la santé* (pp. 413-414). Lyon: Masson.
- Boada, M. y Tárraga, L. I. (1996). *El médico ante la demencia y su entorno*. Barcelona: Bayer.
- Bolla, K.I., Lindgren, K.N., Bonaccorsy, C. y Bleecker M.L. (1991). Memory complaints in older adults. Fact or fiction? *Archives of Neurology*, 48(4), 61-64.
- Boothby, H., Mann, A.H. y Barker, A. (1995). Factors determining interrater agreement with rating global chance in dementia: The CIBIC-PLUS. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 10, 1037-1045.
- Borgatta, E.F. y Corsini, R.J. (1964). *Quick word test Manual*. New York: Harcourt Brace & World.
- Bourgeois, M.S. (1990). Enhancing conversation skills in patients with Alzheimer's disease using a prosthetic memory aid. *Journal Applied Behavior Analysis*. 23, 29-42.
- Bourke, J. y Castleden, M. (1995). A comparison of clock and pentagon drawing in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 10, 703-705.
- Bowling, A. (1991). *Measuring health. A review of quality of life measurement scales*. Philadelphia: Open University Press.

- Breuil, V., De Rotrou, J., Forette, F., Tortrat, D., Ganansia-Ganem, A., Frambourt, A., Moulin, F. y Boller, F. (1994). Cognitive stimulation of patients with dementia: preliminary results. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 9, 211-217.
- Bringas, M<sup>a</sup> L., Rodríguez-Mena, M. y Mendizábal, F. (2000). Implementación de un método indirecto para medir la memoria en la tercera edad. *Revista de Neurología*, 30 (9), 818-822.
- Broe, G.A., Henderson, A.S., Creasey, H., McCusker, E., Korten, A.E., Jorm, A. F., Longley, W. y Anthony, J. C. (1990). A case-control study of Alzheimer's disease in Australia. *Neurology*, 40(11), 1698-707.
- Brooks, J.O., Friedman, L., Pearman, A.M., Gray, C. y Yesavage, J.A. (1999). Mnemonic training in older adults: effects of age, length of training and type of cognitive pretraining. *International Psychogeriatric*. 11(1), 75-84.
- Brun, A. y Englund, E. (1981). Regional patterns of degeneration in Alzheimer's disease: Neuronal loss and histopathological grading. *Histopathology*, 5, 549-564.
- Bryson, H.M. y Benfield, P. (1997). Donepezil. *Drugs & Aging* 10(3), 234-239.
- Bueno, A.M., Gadea, M., Chirivella, J., Espert, R. y González, A. (1998). Ejecución característica y diferencial del Test del Dibujo del Reloj en la demencia tipo Alzheimer. I Congreso Virtual Iberoamericano de Neurología (Comunicación nº 15.)
- Buschke, H. y Fuld, P. A. (1974). Evaluation, storage, retention and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology*, 24(11), 1019-1025.
- Byrne, E.F. y Arie, T. (1994). Tetrahydroaminoacridine and Alzheimer's disease. For the few, but we don't know which few. *British Medical Journal*, 308, 868-869
- Cacho, J., García-García, R., Arcaya, J., Vicente, J.L. y Lantada, N. (1999). Una propuesta de aplicación y puntuación del test del reloj en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 28, 648-655.
- Camp, C.J. y Schaller, J.R. (1989). Epilogue: Space-retrieval memory training in an adult day-care-center. *Educational Gerontology*, 15, 641-648.

- Cartié, M., Baillés, E., Bañuls, E. y Salamero, M. (1999). Screening de la utilidad del Test del Dibujo del Reloj para la detección de deterioro cognitivo. *Revista de Psiquiatría*, 26(2), 4348.
- Casby, J.A. y Holm, M.B. (1994). The effect of music on repetitive disruptive vocalizations of persons with dementia. *American Journal of Occupational Therapy*, 48, 883-889.
- Catell, R.B. (1963). Theory of fluid and crystallized intelligence: a critical experiment. *Journal of Educational Psychology*, 54, 1-22.
- Cavanaugh, J.C., Dunn, N.J., Mowery, D., Feller, C., Niederehe, G., Frugé, E. y Volpendesta, D. (1989). Problem-solving strategies in dementia patient-caregiver dyads. *Gerontologist*, 29(2), 156-2.
- Chartier-Harlin, M.C., Parfitt, M., Legrain, S., Pérez-Tur, J., Brousseau, T., Evans, A., Berr, C., Vidal, O., Roques, P. y Gourlet, V. (1994). Apolipoprotein E, epsilon 4 allele as a major risk factor for sporadic early and late-onset forms of Alzheimer's disease: analysis of the 19q13.2 chromosomal region. *Human Molecular Genetic*, 3(4), 569-74.
- Chase, T.N., Foster, N.L., Fedio, P., Brooks, R., Mansi, L. y DiChiro, G. (1984). Regional cortical dysfunction in Alzheimer's disease as determined by positron emission tomography. *Annals of Neurology*, 15, 170-174.
- Christensen, H. y Jorm, A. (1992). The effect of pre-morbid intelligence on the Mini-Mental State and IQCODE. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 7, 159-160.
- Coen, R.F., Swanwick, G.R.J., O'Boyle, C.A. y Coakly, D. (1997). Behavior disturbance and other predictors of caregiver burden in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Society*, 42, 308-314.
- Cohen-Mansfield, J., Werner, P. y Marx, M.S. (1990). Screaming in nursing home residents *Journal of American Geriatric Society*, 38, 785-792.
- Corder, E.H., Saunders, A.M., Risch, N.J., Strittmatter, W.J., Schmechel, D.E., Gaskell, P.C. Jr, Rimmler, J.B., Locke, P.A., Conneally, P.M., y Schmechel, K.E. (1994). Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nature Genetics*, 7(2), 180-184.

- Corder, E.H., Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schmechel, D.E., Gaskell, P.C., Small, G.W., Roses, A.D., Haines, J.L. y Pericak-Vance, M.A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families *Science*, 13 ;261(5123), 921-923.
- Corey-Bloom, J., Anand, R. y Veach, J. (1998). A randomized trial evaluatrin the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychopharmacology*, 1, 55-65.
- Coria, F. (1994). Trastornos de la memoria en la ancianidad: ¿un síntoma inicial de la enfermedad de Alzheimer? *Medicine*, 6, 26-34.
- Coria, F. (1994). Clinical and molecular aspects of age-associated memory impairment. *Annals of Medicine*, 2, 85-88.
- Coria, F. y Moreno, A. (1997). Patología clínica y molecular del envejecimiento cerebral. *Revista de Neurología*, 25 (Supl. 1), S14-S17.
- Coria, F., Gómez-Caso, J. A., Mínguez, L., Rodríguez-Artalejo, F. y Clavería I. E. (1993). Prevalence of age-associated memory impairment, dementia and Alzheimer's disease in a rural community. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 56(9), 973-976.
- Costa-Molinari, J.M., Peña-Casanova, J. y Ros, S. (1991). Métodos de valoración del deterioro en edades avanzadas. *II Reunión Nacional de la Sociedad Española de Gerontopsiquiatría y Psicogeriatría* (pp. 313-348). Madrid: Libro del Año. Grupo Arán.
- Cotrell, V. y Schulz, R. (1993). The perspective of the patient with Alzheimer's Disease: A neglected dimension of demencia research. *The Gerontologist*, 33(2), 205-211.
- Craik, F.I.M., Byrd, M. y Swanson, J.M. (1987). Patterns of memory loss in three Elderly samples. *Psychology and Aging*, 2, 79-86.
- Crespo, D. (1997). *El envejecimiento. Un enfoque multidisciplinario*. Barcelona: Prous Science.

- Crespo, J. M., Urretavizcaya, M., Pijarre, J., Cardoner, N., Serrallonga, J. y Vallejo, J. (1997). Psicogeriatría en una unidad de agudos de un hospital general. *Psiquiatría Biológica*, 4(4), 139-144.
- Critchley, M. (1953). *The parietal lobes*. Ed. Hafner, London.
- Crook, T., Bartus, R.T., Ferris, S.H. et al. (1986). Aged-Associated Memory Impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of a National Institute of Mental Health work group *Developmental Neuropsychology*, 2, 261-276.
- Cruz, A.J. (1996). Fisiopatología del envejecimiento. En De la Serna, I. (ed.), *Psicogeriatría*. (p. 15-31). Madrid: Jarpyo Editores.
- Cruz-Jentoff et al. (1992). Valoración pronóstica de la valoración funcional. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 27 (8), 68.
- Cullum, C.M. y Bigler, E.D. (1986). Ventricle size, cortical atrophy and the relationship with neuropsychological status in closed head injury: a quantitative analysis. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, 8, 437-452.
- Cumming, G. y Friend, H. (1980). Perception at the blind spot and tilt aftereffect. *Perception*, 9(2), 233-238.
- Cummings, J.L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D.A. y Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatry Inventory: comprehensive assessment of the psychopathology in dementia. *Neurology*, 44, 2308-2314.
- Cummings, J.L. y Benson, D.F. (1984). Subcortical dementia: review of an emerging concept. *Archives of Neurology*, 41, 874-879.
- Cummings, J.L. y Trimble, M.R. (1995). *Concise guide to neuropsychiatry and behavioral neurology*. Washington: American Psychiatric Press.
- Cutler, N.R., Haxby, J.V., Duara, R., Grady, C.L., Moore, A.M., Parisi, J.E., White, J., Heston, L., Margolin, R.M. y Rapoport, S.I. (1985). Brain metabolism as measured with positron emission tomography: serial assessment in a patient with familial Alzheimer disease. *Neurology*, 35, 1556-1561.

- Dal Pan et al. (1989). Clock drawing in neurological disorders. *Behavioral Neurology*, 2, 39-48.
- Davis, K.L., Thal, L.J., Gamzu, E.R., Davis CS, Woolson, R.F., Gracon, S.I., Drachman, D.A., Schneider, L. S., Whitehouse, P. J. y Hoover, T. M. (1992). A double-blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 327, 1253-1259.
- Davis, K.L., Mohs, R. y Tinklenberg, J.R. (1978). Enhancement of memory by physostigmine. *New England Journal of Medicine*, 301(17), 946.
- Del Ser, T. (1989). Tratamientos conductuales en la enfermedad de Alzheimer. En Avarín, N. y Alom, J. (eds.), *Marcadores biológicos y perspectivas terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer*. Barcelona: MRC.
- Delgado, C. y Del Ser, T. (1995). Métodos de estimación del deterioro mental. En Del Ser, T. y Peña-Casanova, J. (eds.), *Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia* (pp. 63-71). Barcelona: Prous.
- Doll, R. (1993). Review: Alzheimer's disease and environmental aluminium. *Age & Ageing*, 22(2), 138-153.
- Donnet, A., Foncien, J.F. y Habib, M. (1991). Démence et vieillissement cérébral: évolution des concepts de l'Antiquité à nos jours. En Habib, M., Joannette, Y., Puel, M. (eds.), *Démences et syndromes démentiels. Approche neuropsychologique* (pp. 1-13). Paris: Masson.
- Fernández de Larrinoa, P., Bulbena, A., Domínguez, A. I. y Sáez de Ibarra, A. (1996). Adaptación de las Escalas BRS y BPASS para la Evaluación de la Capacidad Funcional en pacientes psicogerítricos. *Revista de Gerontología*, 6(4), 304-312.
- Ferris, S.H. y Reisberg, B. (1991). Staging of Alzheimer's disease in clinical trials. En C.G. Gottfries et al. (eds), *Diagnostic and therapeutic assessment in Alzheimer's disease* (pp. 35-54). Petersfield: Janssen Biomedical Sci.
- Flaten, T.P. (1989). Mortality from dementia in Norway, 1969-83. *Journal of Epidemiology of Community Health*. 43(3), 285-289.

- Fletcher, A.E., Dickinson, E.J. y Philp, I. (1992). Review: audit measures: quality of life instruments for everyday used with elderly patients. *Age & Ageing*, 21, 142-150.
- Flicker, C., Ferris, S. H. y Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, 41(7), 1006-1009.
- Flores i Formenti, T., Toro-Trallero, J., Masana Ronquillo, J., Treserra Torres, J. y Udina Abelló, C. (trads). (1995). *DSM-IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Barcelona: Masson.
- Folsom J.C. (1966). Reality orientation for the elderly patient *Journal of Geriatriy Psychiatry*, 1, 291-307.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E. y McHugh, P. R. (1975). Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- Franch, J. I. López, M. N. y Soto, A.A. (1991). La demencia Huntingtoniana como paradigma de las demencias subcorticales: estudio neuropsicológico. II Reunión Nacional de la Sociedad Española de Gerontopsiquiatría y Psicogeriatría (pp. 269-280). Madrid: Grupo Arán.
- Franco, M.A. (1998). *Trastornos Mentales y de Conducta en el Retraso Mental. Evaluación e Intervención*. Valladolid: EdINTRAS.
- Fratiglioni L., Ahlbom A., Viitanen M., y Winblad B. (1993). Risk factors for late-onset Alzheimer's disease: a population-based, case-control study *Annals of Neurology*, 33(3), 258-66
- Freedman, L. y Albert, M.L. (1985). Subcortical dementia. En Frederiks (ed.), *Neurobehavioral disorders. Handbook of Clinical Neurology* (pp. 311-316). Amsterdam: Elseiver.
- Freedman, M., Leach, L., Kaplan, W. Winocour, G., Shulman, K.I. Y Delis, D.C. (1994). *Clock drawing, a neuropsychological analysis*. New York: Oxford University Press.
- Gadea, M., Bueno, A., Chirivella, J., Redolat, R., Carrasco, M.C., Espert, R. y González, A. (1998). Estimación temporal y test del dibujo del Reloj en la demencia tipo Alzheimer I Congreso Virtual Iberoamericano de Neurología, n° 15.

- Galende Domínguez (1993). Problemas éticos de la utilización de seres humanos en investigación biomédica: consecuencias sobre la prescripción de medicamentos. *Medicina Clínica*, 101(1), 20-23.
- Garre-Olmo, J., Hernández-Ferrándiz, M., Lozano-Gallego, M., Vilalta-Franch, J., Turón-Estrada, A., Cruz-Reina, M<sup>a</sup>. Camps-Rovira, G. y López-Pousa, S. (2000). Carga y calidad de vida en cuidadores de pacientes con demencia tipo Alzheimer. *Revista de Neurología*, 31(6), 522-527.
- George, L.K. y Gowther, L.P. (1986). Caregiver well-being: a multidimensional examination of family caregivers of demented adults. *Gerontologist*, 31, 67-75.
- Geschwind, N. (1985). Mechanism of change after brain lesions. *Annals of the New York Academy of Science*, 457, 1-11.
- Gil, D. (1991). La demencia en la enfermedad de Parkinson. II Reunión Nacional de la Sociedad Española de Gerontopsiquiatría y Psicogeriatría (pp. 397-411). Madrid: Libro del Año. Grupo Arán.
- Goate A., Chartier-Harlin M.C., Mullan M., Brown J., Crawford F., Fidani L., Giuffra L., Haynes A., Irving N., y James L. (1991). Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 21; 349(6311),704-706.
- Gómez de Caso, J.A., Rodríguez-Artalejo, F. Clavería, L.E. y Coria (1994). The value of the Hodkinson's test for the detection of dementia and mild cognitive impairment in community surveys. *Neuroepidemiology*, 13 (1-2), 64-68.
- González de Rivera, J. L., Monterrey, A. L. y Rodríguez-Pulido, F. (1991). La demencia y su detección precoz. II Reunión Nacional de la Sociedad Española de Gerontopsiquiatría y Psicogeriatría (pp. 281-290). Madrid: Libro del Año. Grupo Arán.
- Goodglass, H. y Kaplan, E. (1979). Assessment of cognitive deficits in brain-injured patients. En Gazzaniga, M.S. (ed.), *Handbook of behavioral neurobiology. Neuropsychology*. New York: Plenum Press.
- Granger, C. V., Dewis, L. S., Peters, N. C., Sherwood, C. C. y Barrett, J. E. (1979). Stroke rehabilitation analysis of repeated Barthel Index measures. *Archives of Physiology and Medical Rehabilitation*, 60(1), 14-17.

- Green, G.R., Linsk, N.L. y Pinkston, E.M. (1986). Modification of verbal behavior of the mentally retarded impaired elderly by their spouses. *Journal of Applied Behavioral Analysis*, 19, 329-336.
- Guillén, F. (1995). Problemas Éticos en Residencias de Ancianos. En Ribera, J.M., Gil, P. Problemas éticos en relación con el paciente anciano. *Clínicas Geriátricas XI* (181-192.). Madrid: Editores Médicos.
- Guillen, F., Rodríguez, L. y Martínez, P. (1995). Envejecimiento cerebral fisiológico: Trastornos de la memoria y otros signos en relación con el proceso de envejecimiento. En Conde, V., Guillén, F. y Portera, A. (eds.), *Curso de Neuropsicogeriatría Cicerón para médicos de Atención Primaria* (pp. 11-82). Madrid: Universidad Complutense de Madrid.
- Gutiérrez, A., Aizpurua, I., Moracho, O., y Assua, J. (1998). Analysis of the efficacy of the treatment and costs fo Alzheimer's disease in the Basque Country- systematic review. Vitoria-Gasteiz. Spain: Osteba.
- Guzmán, E. (1993). Rehabilitación de funciones mentales superiores: contribuciones de la neuropsicología. *Archivos de Neurobiología*, 56(2), 89-99.
- Halon, R.E. (1991). *Neuromotro activation in the facillitation of language production: rehabilitation neuropsychological perspective*. New York: Springer-Verlag.
- Heink, Vainer-Benainah, Lahav, D. y Drummer, D. (1997). Clock drawing test in elderly schizophrenia patients. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 12(6), 653-5.
- Henderson, A. S. (1988). The risk factors for Alzheimer's disease: a review and a hypothesis *Acta Psychiatrica Scandinava*, 78(3), 257-75
- Henderson, V. W. y Buckwalter, J. G. (1994). Cognitive deficits of men and women with Alzheimer's disease. *Neurology*, 44(1), 90-96.
- Henderson, V.W. (1996). Introduction. The investigation of lexical semantic representation in Alzheimer's disease. *Brain and Language*, 54(2), 179-83
- Hendrick et al. (1991). Working group recommendations: Measuring outcomes of care in geriatrics evaluation and mangement units. *Journal of American Geriatric Society*, 22, 239-243.

- Herlitz, A., Adolfsson, R., Bäckman, L. y Nilsson, L.G. (1991). Cue utilization following different forms of encoding in mildly, moderate and severely demented patients with Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 15, 119-130.
- Herlitz, A. y Viitanen, M. (1991). Semantic organization and verbal episodic memory in patients with mild and moderate Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13, 559-574.
- Hernández et al. (1992). Despistaje en el anciano de dependencia funcional y riesgo de institucionalización. *Atención Primaria* 10, 100
- Hoff, A.L., Riordan, H. y O'Donnell, D.W. (1992). Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients. *American Journal of Psychiatry*, 149, 898-903.
- Hofmann M., Hock C. y Muller-Spahn F. (1996). Computer-based cognitive training in Alzheimer's disease patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 777, 249-254.
- Holmer, A. F. (1997). Pharmaceutical companies tackle diseases of aging with 178 new medicines in testing. En *New medicines in development for older americans*. Washington: PhMA.
- Horton, A. M., Slone, D. G. y Shapiro (1987). Neuropsychometric correlates of the Mini-Mental State Examination: Preliminary data. *Perceptual and Motor Skills*, 65(1), 64-66.
- Howard, D. y Patterson, K. (1989). Models for therapy. En Seron, S. y Deloche, G. (eds). *Cognitive approaches in neuropsychological rehabilitation* (pp. 39-64). New Jersey: Lawrence Erlbaum.
- Howard, K. y Rockwood, K. (1995). Quality of life in Alzheimer's Disease. *Dementia*, 6, 113-116.
- Hunt, S.M., McKenna, S.P., McEwen, J., Williamns, J. y Papp, E. (1981). The Nottingham Health Profile: Subjetive health status and medical consultations. *Social Science and Medicine*, 15A, 221-229.
- Informe Belmont 1978. Principios éticos y recomendaciones para la protección de

las personas objeto de experimentación. Comisión Nacional para la protección de las personas objeto de experimentación biomédica y conductual. En Ensayos Clínicos en España (1982-1988). Monografía Técnica 17. Madrid : Ministerio de Sanidad y Consumo.

- Jodar, L., Takahashi, M. y Kaneto, H. (1995) Effects of footshock-, psychological- and forced swimming-stress on the learning and memory processes: involvement of opioidergic pathways *Japanese Journal of Pharmacology*, 67(2),143-7.
- Jodar, M. (1994). Alteraciones neuropsicológicas en el envejecimiento normal: Relación con el deterioro motor. Tesis doctoral, Universidad de Barcelona, Facultad de Medicina.
- Jodar, M. (1995). Envejecimiento normal, déficit de memoria benigno y demencia leve. En Boada, M., Tárraga, L. (eds.). *El médico ante la demencia y su entorno* (pp. 95-101). Barcelona: Bayer.
- Jorm, A. F. y Henderson, A. S. (1985). Possible improvements to the diagnostic criteria for dementia in DSM-III. *British Journal of Psychiatry*, 147, 394-399.
- Jorm, A. F., Scott, R., Cullen, J.S. y Mackinnon, A.J. (1991). Performance of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) as a screening test for dementia. *Psychological Medicine*, 21, 78-790.
- Junque, C. y Jurado, M.A. (1994). *Envejecimiento y demencias*. Barcelona: Martínez Roca.
- Kane, R.E. y Kane, R.L. (1981). *Assessing the elderly. A practical guide to measurement*. Massachusetts: Lexington Books.
- Karlsson, T., Bäckman, L., Herlitz, A., Nilsson, L.G., Winblad, B. y Osterlind, P.O. (1989). Memory improvement at different stages of Alzheimer's disease. *Neuropsychologica*, 27, 737-742.
- Karuza, J., Katz, P.R. y Henderson, R. (1997). Cognitive screening. En E. Andresen, B. Rothenberg y J.G. Zimmer (eds.). *Assessing the health status of older adults* (pp. 143-179). New York: Springer Publishing Company.

- Kesslak, J.P., Nackoul, K. y Sandman, C.A. (1997). Memory training for individual with Alzheimer's disease improves name recall. *Behavioral Neurology*, 10, 137-142.
- Kind, P. y Carr-Hill, R. (1987). The Nottingham Health Profile: a useful tool for epidemiologist. *Social and Science Medicine*, 25, 905-910.
- Kraepelin, E. (1910). Das senile und präsenile Irresein. En *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth.
- Kral, V. A. (1962). Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal*, 86, 257-260.
- Kurz, A. (1998). Managing treatment expectation in Alzheimer's disease. *Alzheimer Insights*, 4(3), 1-3.
- Lawton, M.P. (1972). Assessment the competence of older people. En Kent, D., Kastenbaum, R. y Sherwood, S. (eds.), *Research, planning and action for elderly* (pp. 122-143). New York: Behavioral Publications.
- Lawton, M.P. (1994). Quality of life in Alzheimer's disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 8 (Suppl. 3), 138-150.
- Lawton, M.P. (1997). Assessing quality of life in Alzheimer's disease research. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 11 (Suppl. 3), 91-99.
- Lawton, M.P. y Brody, E.M. (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 9(3), 179-186.
- Lázaro, L. y Quinet, R.J. (1994). Low back pain: how to make the diagnosis in the older patient *Geriatrics*, 49(9), 48-53
- Levine, R.J. (1988). *Ethics and Regulation of clinical research* New Haven: Yale University Press.
- Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological assessment*. Oxford: Oxford University Press.
- Li, G., Shen, Y.C., Chen, C.H., Zhao, Y.W., Li, S.R. y Lu, M. (1989). An epidemiological survey of age-related dementia in an urban area of Beijing. *Acta Psychiatrica Scandinava*, 79(6), 557-563

- Lieberman, M.A. y Fisher, L. (1995). The impact of chronic illness on the health and well-being of family members. *Gerontologist*, 35, 94-102.
- Llinás, J., Vilalta, J. y López, S. (1991). CAMDEX: Cambridge para trastornos mentales en la vejez. Barcelona: Áncora.
- Lobo, A. (1986). Validity of the scaled version of the General Health Questionnaire (GHQ-28) in a Spanish Population. *Psychological Medicine*, 16, 135-40.
- Lobo, A., Ezquerro, J., Gómez Burgada, F., Sala, J.M. y Seva Díaz, A. (1979). El Mini-Examen Cognoscitivo (un test sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectuales en pacientes médicos). *Actas Luso-españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*, 3, (3), 189-202.
- Lobo, A., Escolar, V., Ezquerro, J. y Seva Díaz, A. (1980). El Mini-Examen Cognoscitivo. (Un test sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectuales en pacientes psiquiátricos). *Revista de Psiquiatría y Psicología Médica de Europa y América Latinas*, 14(5), 39.
- Lobo, A., Saz, P., Marcos, G., Día, J. L., De la Cámara, C., Ventura, T., Morales Asín, F., Fernando Pascual, L., Montanes, J. A. y Aznar, S. (1999). Revalidación y normalización del Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-Mental Status Examination) en la población general geriátrica. *Medicina Clínica*, 112(20), 767-774.
- Logsdon, R.G., Gibbons, L.E., McCurry, S.M. y Teri, L. (1999). Quality of life in Alzheimer's Disease: patients and caregiver reports. *Journal of Mental Health and Aging*, (5), 1, 21-32.
- LoGuidice, D., Waltrowicz, W. y McKenzie, S. (1995). Prevalence of dementia among patients referred to an aged care assessment team and associated stress in their carers. *Australian Journal of Public Health*, 19, 275-279.
- López-Ibor Aliño, J.J. (ed.). (1995). DSM-IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson.
- López-Lozano, J.J. (1989). Plasticidad Neuronal. Diversos enfoques del término plasticidad nerviosa. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 24 (supl. 1), 9-15.

Luchins, D.J., Cohen, D., Hanrahan, P., Eisdorfer, C., Paveza, G., Ashford, J.W., Gorelick, P., Hirschman, R., Freels, S. y Levy, P. (1992). Are there clinical differences between familial and nonfamilial Alzheimer's disease? *American Journal of Psychiatry*, 149(8), 1023-7.

Mahendra, B. (1984). *Dementia*. Lancaster: MTP Press Limited.

Mahoney, F.I. y Barthel, D.W. (1965). Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Medical Journal*, 14, 61-65.

Mangone, C.A., Sanguinetti, R.M., Baumann, P.D., González, R.C., Pereyra, S. y Bozzola, F.G. (1993). Influence of feelings of burden on the caregiver's perception of the patient's functional status. *Dementia*, 4, 287-293.

Manubens, J.M., Martínez-Lage, P., Martínez-Lage, J.M., Larumbe, R., Muruzábal, J., Martínez-González, M.A., Guarch, C., Urrutia, T., Sarrasqueta, P. y Lacruz, F. (1998). Variación de las puntuaciones en el Mini-Mental-State con la edad y el nivel educativo. Datos normalizados en la población mayor de 70 años de Pamplona. *Neurología*, 13(3), 111-119.

Manzano, J.L., Llorca, G., Ledesma, A. y López Ibor, J.J. (1994). Adaptación española de la Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS). *Actas Luso-españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*, 22, 64-70.

Marcos, T., Salamero, M., Gutiérrez, F., Catalán, R., Gasto, C. y Lázaro, L. (1994). Cognitive dysfunctions in recovered melancholic patients. *Journal of Affective Disorders*, 32(2), 133-7

Marcos, T. y Lázaro, L. (1994). Evaluación de los trastornos del comportamiento en la demencia. Pseudodemencia. En Del Ser, T., Peña-Casanova, J. (eds.). *Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia* (pp. 165-178). Barcelona: Prous.

Martín, A., Brouwers, P., Cox, C. y Fedio, P. (1985). On the nature of the verbal memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain and Language*, 25, 323-341.

Martín, M., Salvadó, I., Nadal, S., Miji, L.C., Rico, J.C., Lanz, P. y Taussig, M.I. (1996). Adaptación para nuestro medio de la escala de Sobrecarga del Cuidador (Caregiver Burden Interview) de Zarit. *Revista de Gerontología*, 6, 338-346.

- Martínez-Arán, A., Solé, P., Salamero, M., De Azpiazu, P., Tomás, S. y Marín, R. (1998). El test del dibujo del reloj: Métodos de evaluación cuantitativos y cualitativos. *Revista de Neurología*, 27, 55-59
- Martínez-Manzanares, C., Lozano, R. (1991). Posibilidades terapéuticas actuales y futuras en las demencias. Profilaxis y cuidados generales. *Avances terapéuticos Geriatrika*. Octubre, 107-118.
- Martyn, C.N., Barker, D.J., Osmond, C., Harris, E.C., Edwardson, J.A. y Lacey, R.F. (1989). Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminum in drinking water. *Lancet*, 14; 1(8629), 59-62.
- Masur, D.M., Sliwinski, M., Lipton, R.B., Blow, A.A. y Crystal, H.A. (1994). Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology*, 44(8), 1427-1432.
- Mayeux R. y Schupf, N. (1995). Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: the implications of progress in molecular medicine. *American Journal of Public Health*, 85(9), 1280-4.
- McHugh, P.R. y Folstein, M.F. (1975). Psychiatric syndromes of Huntington chorea: a clinical and phenomenologic study. En Benson, D.F. y Blumer, D. (eds.), *Psychiatric Aspects on Neurologic Disease*. New York: Grune & Stratton.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, O. y Stadlan E.M. (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(7), 939-944.
- Mega, M.S., Cummings, J.L., Fiorello, T. y Gornbein, J. (1996). The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology*, 46, 130-135.
- Meiselman, K.C. (1973). Broadening dual modality cue utilization in chronic nonparanoid schizophrenia. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 41(3), 447-453.
- Méndez, M.F., Ala, T. y Underwood, K.L. (1992). Development of a scoring criteria for the clock drawing task in Alzheimer's Disease. *Journal of the American Geriatric Society*, 40(11), 1095-1099 .

- Miller, E. (1979). On the nature of the memory disorder in presenile dementia. *Neuropsychologia*, 9(1), 75-81.
- Miller, R. A. (1994). The biology of aging and longevity. En Hazzard, W.R. (ed.), *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology* (pp. 3-18). New York: McGraw-Hill.
- Mitchell, D.B., Hunt, R.R. y Schmitt, F.A. (1986). The generation effect and reality monitoring: Evidence from dementia and normal aging. *Journal of Gerontology*, 41, 79-84.
- Mitrushina, M. y Satz, P. (1991). Reliability and validity of the Mini-Mental State Exam in neurologically intact elderly. *Journal of Clinical Psychology*, 47(4), 537-543.
- Monforte, J.A. (2000). Estudio naturalístico longitudinal en doble fase de los síntomas depresivos en el anciano que vive en residencias. Estructura interna, validez y fiabilidad de las escalas Zung-Conde y GDS. Tesis doctoral. Universidad de Valladolid, Departamento de Psiquiatría.
- Montorio, I., Izal, M., López, A. y Sánchez, M. (1998). La Entrevista de Carga del Cuidador. Utilidad y validez del concepto de carga. *Anales de Psicología*, 14(2), 229-248.
- Morris, J.C., Heyman, A., Mohs, R.C., Hughes, J.P., Van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellits, E.D. y Clark, C. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Neurology*, 39, 1159-1165.
- Morris, R.G., Morris, L.W. y Britton, P.G. (1988). Factors affecting the emotional well-being of the caregivers of dementia sufferers. *British Journal of Psychiatry*, 62, 173-179.
- Moss, M.B. y Albert, M. (1992). Neuropsychology of Alzheimer's disease. En White, R.F. (ed.), *Clinical Syndromes in Adult Neuropsychology, The Practitioners Handbook*. (pp. 305-343). Amsterdam: Elsevier.
- Muñoz-Cruzado, P. y Barba, M. (1993). Necesidades y riesgos de los cuidadores de ancianos dementes. *Geriatría*, 9, 407-410.
- Newman, S. K., Warrington, E. K., Kennedy, A. M. y Rossor, M. N. (1994). The earliest cognitive change in a person with familial Alzheimer's disease:

presymptomatic neuropsychological features in a pedigree with familial Alzheimer's disease confirmed at necropsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 57, 967-972.

- O'Connor, D.W., Pollitt, P.A., Hyde, J.B., Fellows, J.L., Miller, N.D., Brook, C.P., Reiss, B.B. y Roth, M. (1989). The prevalence of dementia as measured by the Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 79(2), 190-8
- Olin, J.T. y Schneider, L.S. (1995). Assessing response to tacrine using the factor analytic structure of the Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)-cognitive subscale. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 10, 753-756.
- Olin, J.T. et al. (1991). The 12-month reliability of the Mini-Mental State Examination. *Psychological Assessment*, 3, 427-432.
- Olin, J.T., Schneider, L.S., Doody, R.S., Clark, C.M., Ferris, S.H., Morris, J.C., Reisberg, B. y Schmitt, F.A. (1996). Clinical evaluation of Global Chance in Alzheimer's Disease: Identifying consensus. *Journal of Geriatric Psychiatry*, 9, 176-180.
- Olivella, J. y Muntada, M. (1996). Exploración Neuropsicológica del Síndrome Frontal, en *La Exploración Neuropsicológica: VII Congreso Nacional de Neurología*. Editorial MCR. Barcelona: MRC.
- Organización Mundial de la Salud (1992). CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento: Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid: Meditor.
- Organización Mundial de la Salud (1994). CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento: Criterios diagnósticos de investigación Madrid: Meditor.
- Ostrosky-Solis, F., Ardilla, A. y Chayo, R. (1996). *Rehabilitación Neuropsicológica: conceptos y tratamientos básicos para la rehabilitación del daño cerebral*. México: Planeta mexicana.
- Pascual, L. F., Saz, P., Larumbe, R., Martínez-Lage, P., Muruzábal, J., Morales, F., Lobo, A., Martínez-Lage, J. M. y Sastre Hernández, M. (1997). Estandarización en una población española de la escala ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale). *Neurología*, 12(6), 238-244.

- Pearlin, L.I., Mullan, J.T., Semple, S.J. y Skaff, M.M. (1990). Caregiving and the stress process: an overview of concepts of their measures. *Gerontologist*, 30, 583-594.
- Peña Casanova, J. (1990). Programa integrado de exploración neuropsicológica: "Test Barcelona" (Manual). Barcelona: Masson.
- Peña, D. (1989). Estadística 2: modelos lineales y series temporales. Alianza Universidad.
- Peña, D. (1993). Estadística 1: modelos y métodos. Alianza Universidad.
- Peña-Casanova, J. (1995). Exploración neuropsicológica de la demencia. Barcelona: Bayer.
- Peña-Casanova, J. (1997). Alzheimer's disease assessment scale-cognitive in clinical practice. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 9 (Suppl. 1), 105-114.
- Peña-Casanova, J. y Bertrán, I. (1993). Limb praxis patterns in early-moderate stage of dementia of the Alzheimer type. *Revista de Neurología*, 21(112), 240-243.
- Peña-Casanova, J. y Meza, M. (1995). Trastornos cognitivos en las demencias degenerativas. En Costa Molinari, J. M. (eds.), *Trastornos cognitivos en psicopatología* (pp. 37-53). Barcelona: Prous.
- Peña-Casanova, J., Del Ser, T. y Bertrán, I. (1994). Evaluación neuropsicológica de la demencia. En Del Ser, T., Peña-Casanova, J. (eds.), *Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia* (pp. 9-48). Barcelona: Prous.
- Peraita, H. y Sánchez, M.L. (1998). Evaluación del deterioro de diversos aspectos de la memoria semántica en pacientes de Alzheimer. *Anales de Psicología*, 14, 193-206.
- Pericak-Vance, M.A., Bebout, J.L., Gaskell, P.C. Jr., Yamaoka, L.H., Hung, W.Y., Alberts, M.J., Walker, A.P., Bartlett, R.J., Haynes, C.A., y Welsh, K.A., (1991). Linkage studies in familial Alzheimer disease: evidence for chromosome 19 linkage. *American Journal of Human Genetics*, 48(6), 1034-50.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivik, R.J., Tangalos, E.G. y Kokmen, E. (1999). Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology*, 56, 303-308.

- Phillips, J.L. (1972). *Los orígenes del intelecto según Piaget*. Barcelona: Fontanella.
- Philpot, M.P. y Burns, A. (1989). Reversible demencias. En Katona, C. L. E. (ed.), *Dementia Disorders: Advances and prospects* (pp. 142-159). Londres: Chapman & Hall.
- Piaget, J. (1975). *La formación del símbolo en el niño*. México: Fondo de Cultura Económica.
- Piaget, J. (1982). *Los estadios del desarrollo intelectual del niño y del adolescente*. Buenos Aires: Nueva Visión.
- Pratt, C.C., Schamall, V.L. Wright, S. y Cleland, M. (1985). Burden and coping strategies of caregivers to Alzheimer's patients. Special issue: the family and health care. *Family relations. Journal of Applied Fam. Child Studies*, 34, 355-64.
- Quayhagen, M. P., Quayhagen, M., Corbeil, R. R., Roth, P. A. y Rodgers, J. A. (1995). A dyadic remediation program for care recipients with dementia. *Nursing Research*, 44(3), 153-159.
- Quayhagen, M.P. y Quayhagen, M. (1989). Differential effects of family-based strategies on Alzheimer's disease. *The Gerontologist*, 29, 150-155.
- Rabins, P.V., Kasper, J.D., Kleinman, L. y Black, B.S. (1999). Concepts and methods in the development of the ADRQL: An instrument for assessing Health-related quality of life in persons with Alzheimer's Disease. *Journal of Mental Health and Aging*, (5), 1, 33-47.
- Reding, M.J. (1990). A model stroke classification scheme and its use in outcome. *Research Stroke*, 21 (9 supl.), 1135-37
- Reisberg, B., Ferris, S.H. y Franssen (1986). Age-Associated Memory Impairment: the clinical syndrome. *Developmental Neuropsychology*, 2, 401-412.
- Resnick, T.J., Duchowny, M. y Jayakar, P. (1994). Early surgery for epilepsy: redefining candidacy. *Journal of Child Neurology*, 9 Suppl 2, 36-41.
- Reuben, D.B., Laliberte, L., Hiris, J. y Mor, V. (1990). A hierarchical exercise scale to measure function at the Advanced Activities of Daily Living (AADL) level. *Journal of American Geriatric Society*, 38 (8), 855-61

- Ribera, D., Reig, A. y Miquel, J. (1988). Psicología de la salud y envejecimiento: estudio empírico en una residencia de ancianos. *Geriatika*, 4 (2), 61-70.
- Ribera, J.M., Gil, P. y Barquero, M.S. (1995) Demencias incipientes, tipos, síntomas, criterios, diagnóstico, actitudes terapéuticas. En Conde, V., Guillén, F., Portera, A. y cols. (eds.), *Curso de Neuropsicogeriatría Cicerón para médicos de Atención Primaria*. Universidad Complutense de Madrid. Madrid: Bayer, S. A.
- Riggs, J.E. (1993). Smoking and Alzheimer's disease: protective effect or differential survival bias. *Lancet*, 25, 342(8874), 793-4.
- Riklan, M., Stellar, S. y Reynolds, C. (1990). The relationship of memory and cognition in Parkinson's disease to lateralization on motor symptoms. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 53, 359-360.
- Rocca, W.A., Amaducci, L.A. y Schoenberger, B.S (1986). Epidemiology of clinically diagnosed Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 19(5), 415-524.
- Rogaev, E.I, Sherrington, R., Rogaeva, E.A., Levesque, G., Ikeda, M., Liang, Y., Chi, H., Lin, C., Holman, K. y Tsuda, T. (1995). Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature*, 31, 376(6543), 775-778.
- Rorsman B., Hagnell O. y Lanke J. (1986). Prevalence and incidence of senile and multi-infarct dementia in the Lundby Study: a comparison between the time periods 1947-1957 and 1957-1972. *Neuropsychobiology*, 15(3-4), 122-129.
- Rosen, W.G., Mohs, R.C. y Davis, K.L. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 14, 1356-1364.
- Rosen, W.G., Mohs, R.C. y Davis, K.L. (1986). Longitudinal changes. Cognitive, behavioral and affective patterns in Alzheimer's disease. En Poon, L.W., Gurland, B.J., Eisdorfer, C. et al. (eds.). *The Handbook of clinical memory assessment of older adults*. Washington, D.C.: American Psychological Association.
- Roth, M. (1955). The natural history of mental disorders arising in senium. *Journal of Mental Science*, 101, 281-301.

- Roth, M., Tomlinson, B.E. y Blessed, G. (1966). Correlation between scores for dementia and "counts" of "senile plaques" in cerebral gray matter of elderly subjects. *Nature*, 209, 109-110.
- Rouleau, I., Salmon, D.P., Butters, N., Kennedy, C. y McGuire, K. (1992). Quantitative and qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain and Cognition*, 18, 70-87.
- Royal College of Physicians, (1992). High quality long-term care for elderly people. A summary of a report of the Royal College of Physicians and the British Geriatrics Society. 26(2):130-133.
- Rubenstein L.Z., Robbins, A.S., Schulman, B.L., Rosado, J., Osterweil, D. y Josephson, K.R. (1988). Falls and instability in the elderly. *Journal of American Geriatric Society*, 36 (3), 266-78.
- Salorio, P., Santiuste, M. y Barcia, D. (1996). Estudio de la evolución neuropsicológica de un caso de demencia presenil tipo Alzheimer. En Rodríguez, E. (ed.), *Asistencia Psicogeriátrica y Antropología Cultural* (pp. 158-171). Menarini, S.A.
- Sánchez, J.L., y Sayago, A.Mª (2000). Diagnóstico precoz y evolución de la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 30(2), 121-127.
- SanJuan, J. y Leal, C. (1991). Evolución histórica y confusión sobre el término de demencia. II Reunión Nacional de la Sociedad Española de Gerontopsiquiatría y Psicogeriatría. Oviedo, 1990 (pp. 251-258). Madrid: Editorial Libro del Año. Grupo Arán.
- Saunders, P.A., Copeland, J.R., Dewey, M.E., Davidson, I.A., McWilliam, C., Sharma, V. y Sullivan, C. (1991). Heavy drinking as a risk factor for depression and dementia in elderly men. Findings from the Liverpool longitudinal community study. *British Journal of Psychiatry*, 159, 213-6.
- Schneider, L.S., Olin, J.T., Doody, R.S., Clark, C.M., Morris, J.C., Reisberg, B., Schmitt, F.A., Grundman, M., Thomas, R.G. y Ferris, S.H. (1997). Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Study- Clinical Global Impression of Change. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 11, (2) S22,32.

- Schneider, L.S. y Olin, J.T. (1996). Clinical Global Impression in clinical trials. *International Psychogeriatric*, 8(2).
- Schulz, R., O'Brien, A.T., Bookwala, J. y Fleissner, K. (1995). Psychiatric and physical morbidity effects of dementia caregiving: prevalence, correlates and causes. *Gerontologist*, 35, 771-791.
- Scoggin, F. y Fienias, J.L. (1988). A three-year follow-up of older participants in a memory skills training program. *Psychology and Aging*, 3, 334-337.
- Selai, C. y Trimble, M.R. (1999). Assessing quality of life in dementia. *Aging & Mental Health*, 3(2), 101-111.
- Seva, A., Sala, J.M. y Lázaro, M.L. (1991). La afectación de la función mnésica en el anciano, a propósito de una investigación. II Reunión Nacional de la Sociedad Española de Gerontopsiquiatría y Psicogeriatría (pp. 307-311). Madrid: Libro del Año. Grupo Arán.
- Sherrington, R., Rogaeve, E.I., Liang, Y., Rogaeve, E.A., Levesque, G., Ikeda, M., Chi, H., Lin, C., Li, G. y Holman, K. (1995). Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, 29:375(6534),754-760.
- Shulman, K., Shedletsky, R. y Silver, IL. (1986). The challenge of time: Clock drawing and cognitive function in the elderly. *International Journal of Geriatry Psychiatry*, 1, 135-140.
- Shulman, K.I., Gold, D.P., Cohen, C.A. y Zuccherro, C.A. (1993). Clock-drawing and dementia in the community: a longitudinal study International. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 8(6), 487-496.
- Smith, J.S. y Kiloh, L.G. (1981). The investigation of dementia: Results in 200 consecutive admissions. *Lancet*, 1, 824-827.
- Sociedad Española de Psiquiatría (2000). Consenso Español sobre Demencias. Madrid: Drug Farma.
- Spector A., Orrell M., Davies S. y Woods, B. (2001). Reality Orientation for dementia (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library Issue 1*, Oxford: Update Software.

- Stern, R. G., Mohs, R. C., Davidson, M., Schmeidler, J., Silverman, J., Cramer-Ginsberg, E., Searcey, T., Bierer, L. y Davis, K. N. (1994). A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *American Journal of Psychiatry*, 151(3), 390-396.
- Stigsdotter, A. y Bäckman, L. (1989). Multifactorial memory training with older adults: How to foster maintenance of improved performance. *Gerontology*, 35, 260-267.
- Strittmatter W.J., Weisgraber, K.H., Huang, D.Y., Dong, L.M., Salvesen, G.S., Pericak-Vance, M., Schmechel, D., Saunders, A.M., Goldgaber, D. y Roses, A.D. (1993). Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid beta peptide: isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(17), 8098-102.
- Sunderland, T., Hill, J. L., Mellow, A. M., Lawlor, B. A. y Gundersheimer, J.; y Newhouse, P.A. (1989). Clock drawing in Alzheimer's Disease: A novel measure of dementia severity. *Journal of American Geriatric Society*, 37(8), 725-729.
- Tárraga, L.L. (1994). Estrategia no farmacológica del deterioro cerebral senil y demencia. *Medicine*, 6, 44-53.
- Tárraga, L.L. (1995). La Psicoestimulación, instrumento terapéutico en el tratamiento del enfermo con demencia. En Boada, M. y Tárraga, L.L. (eds.), *El Médico ante la demencia y su entorno* (Módulo 3, pp. 151-166). Barcelona: Bayer, S. A.
- Teresi, J.A. y Evans, D.A. (1997). Cognitive assessment measures for chronic care populations. En Teresi, J. A., Laswton, M. P., Holmes, D. y Ory, M. (eds.), *Measurement in elderly chronic care populations* (1-23). New York: Springer Publishing Company
- Tierney, M.C., Szalai, J.P., Snow, W.G. y Fisher, R.H. (1996). The prediction of Alzheimer disease. The role of patient and informant perceptions of cognitive deficits. *Archives of Neurology*, 53(5), 423-7.
- Tombaugh, T.N. y McIntyre, N.J. (1992). The Mini-Mental State Examination: A comprehensive review. *Journal of the American Geriatric Society*, 40(9), 922-935 .
- Tomlinson, B.E., Irving, D. y Blessed, G. (1981). Cell loss in the locus coeruleus in senile dementia of Alzheimer type. *Journal of Neurology Science*, 49(3), 419-28.

- Uzel, B.P. y Gross, T. (1986). *Clinical neuropsychology of intervention* Boston: Martinus Nijhoff.
- Valderrama, E. y Pérez del Molino, J. (1997). Una visión crítica de las escalas de valoración funcional traducidas al castellano. *Revista Española de Geriátria y Gerontología*, 32 (5), 297-306.
- Valdois, S. y Joannette, Y. (1991). Hétérogénéité du déclin cognitif associé au vieillissement normal. En Habib, M., Joannette, Y. y Puel, M. (eds.), *Démences et syndromes démentiels: Approche neuropsychologique* (pp. 135-144). Paris: Masson.
- Valdois, S., Ska, B. y Poissant, A. (1994). Modificaciones del funcionamiento cognitivo asociadas al envejecimiento normal. En Del Ser, T., Peña-Casanova, J. (eds.), *Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia* (pp.127-136). Barcelona: Prous.
- Van der Cammen, J.M., Simpson, J.M, Fraser, R.M., Preker, A.S. y Exton-Smith, A.N. (1987). The memory clinic. A new approach to the detection of dementia. *British Journal of Psychiatry*, 150, 359-364.
- Van Duijn, C.M., Hendriks, L., Crutsm, M., Hardy, J.A., Hofman, A. y Van Broeckhoven, C. (1991). Amyloid precursor protein gene mutation in early-onset Alzheimer's disease. *Lancet*, 337(8747), 978.
- Verhaeghen, P., Marcoen, A. y Goossens, L. (1992). Improving memory performance in the aged through mnemonic training: a Meta-Analytic Study. *Psychology and Aging*, 7(2): 242-251.
- Vilalta-Franch, Llinás-Regla y López-Pousa (1996). The Mini Cognitive Examination for screening in epidemiology studies of demencia. *Neurología*, 11, 166-169.
- Volicer, L., Collard A., Hurley, A., Bishop, C., Kern, D. y Karon S. (1994). Impact of special care unit for patients with advanced Alzheimer's disease on patients' discomfort and costs. *Journal of American Geriatric Society*, 42(6), 597-603.
- Wallis, G.G., Baldwin, M. y Higginbotham, P. (1983). Reality orientation therapy: A controlled trial. *British Journal of Medical Psychology*, 56, 271-277.
- Weschler, D. (1969). *Manuel de l'échelle clinique de memoire de D. Weschler*. Paris: Centre de Psychologie Appliquée.

- Watson, Y.I., Arfken, C.L. y Birge, S.J. (1993). Clock completion: an objective screening test for dementia. *Journal of the American Geriatric Society*, 41, 1235-1240.
- Whitehouse, P.J., Martino, A.M., Marcus, K.A., Zweig, R.M., Singer, H.S., Price, D.L. y Kellar, K.J. (1988). Reductions in acetylcholine and nicotine binding in several degenerative diseases. *Archives of Neurology*, 45(7), 722-4
- Wolf-Klein, G.P., Siverstone, F.A., Brod, M.S., Levy, A., Foley, C.J., Termotto, V. y Breuer, J. (1989). Screening for Alzheimer's Disease by Clock Drawing. *Journal of American Geriatric Society*, 37(8), 730-734 .
- Woods, R.T. (1991). *La enfermedad de Alzheimer*. Madrid: IMSERSO.
- Wright, N. y Lindesay, J. (1995). A survey of memory clinics in the British isles. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 10: 379-386.
- Yanguas, J.J. y Leturia, F.J. (2000). *Tratamientos no farmacológicos. Curso de Avances en intervenciones psicosociales en demencia tipo Alzheimer y en sus trastornos asociados*.
- Yesavage, J.A., Westphal, J. y Rush, L. (1981). Senile dementia: Combined pharmacologic and psychologic treatment. *Journal of American Geriatrics Society*, 29, 164-171.
- Yesavage, J.A. (1984). Relaxation and memory training in 39 elderly patients. *American Journal of Psychiatry*, 142, 778-781.
- Yesavage, J.A., (1982). Degree of dementia and improvement with memory training. *Clinical Gerontologist*, 1, 77-81.
- Yoshitake, T., Kiyohara, Y., Kato, I., Ohmura, T., Iwamoto, H., Nakayama, K., Ohmori, S., Nomiya, K., Kawano, H. y Ueda, K. (1995). Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology*, 45(6), 1161-1168
- Zarit, S.H., Reever, K.E. y Bach-Peterson, J. (1980). Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist*, 20(6), 649-655.



## ANEXOS

### Aspectos éticos y legales

#### Investigación en humanos y Comités Éticos de Investigación Clínica

El Ensayo Clínico Controlado (ECC) es el método investigador exigido por la ley para asegurar que se cumplen las garantías requeridas en el procedimiento de autorización de circulación y uso de medicamentos y productos sanitarios. En el ECC se combina la necesidad del avance científico con el obligado respeto a la integridad y dignidad de las personas sujeto de la investigación, reconocidas en sus derechos fundamentales. Es preciso que el ECC sea diseñado, realizado y sus resultados finalmente comunicados, de modo que se garantice que los datos obtenidos sean fiables y que se protegen los derechos de los sujetos.

Todo lo anterior justifica que el ECC sea probablemente el único método de investigación en seres humanos reglamentado legalmente y sometido a normas administrativas muy concretas, lo que conduce en ocasiones a que sea visto con ideas de complejidad, distanciamiento, intervencionismo o burocracia. Resulta imprescindible evitar en la práctica que los imperativos éticos, metodológicos o administrativos limiten innecesariamente la iniciativa de llevar a cabo, o al menos participar, en ECC relevantes.

En el marco de referencia expuesto, debe situarse la constitución de Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) que vienen a reemplazar y actualizar a los anteriores Comités de Ensayos Clínicos. La Ley del Medicamento de 1990 (Art. 64) establece que: " Ningún ensayo clínico podrá ser realizado sin informe previo de un CEIC independiente de los promotores e investigadores, y debidamente acreditado por la Autoridad Sanitaria competente que habrá de comunicarlo al Ministerio de Sanidad y Consumo".

“El Comité ponderará los aspectos metodológicos, éticos y legales de protocolo propuesto, así como el balance de riesgos y beneficios anticipados demanentes del ensayo”.

Como se ha expuesto, la actividad de un CEIC acreditado es un requisito indispensable para el desarrollo de ensayos clínicos dentro de un marco legal, pero además de sus funciones administrativas, la intervención del CEIC es decisiva para la realización de una investigación clínica relevante e incluso para la extensión de estos criterios de calidad a la práctica clínica.

## **Aspectos éticos. Investigación en humanos**

Desde el punto de vista ético, se considera investigación biomédica en humanos cualquier estudio, experimental o no, en el que el objetivo principal sea avanzar en el conocimiento científico sobre una determinada materia a partir de datos obtenidos de los propios sujetos de la investigación.

Según las características del estudio, las exigencias éticas serán diferentes. Entre ellas deben destacar por encima de todo las siguientes.

### **Sección 1: Respeto a las personas: Consentimiento. Información**

#### **Cantidad de información**

Queda establecido legalmente que ha de darse al sujeto una cantidad mínima de información aunque no la pida. Asimismo, los sujetos, además de esta información mínima legal, pueden preguntar más datos sobre las características del estudio, voluntariedad, posibilidad de retirada, etc. En este caso, se han incluido unas hojas de información a cada sujeto del ensayo clínico.

#### **Voluntariedad**

Es necesario que se asegure la voluntariedad en participar y con ello el que exista un consentimiento informado que acredite la voluntariedad como los que se presentan. A los pacientes se les solicita que firmen el consentimiento informado de su participación en el estudio clínico.

## Comprensión

La capacidad del sujeto para comprender (competencia) es función de su habilidad de razonamiento, madurez y lenguaje. En los casos en que se ha requerido se ha informado también a la familia del paciente.

## Confidencialidad

Libertad del sujeto para elegir el tiempo y circunstancias bajo las que, y sobre todas, el grado en que sus actitudes, creencias, conducta y opiniones son comunicadas u ocultadas a otros. Esto también se ha tenido en cuenta en el ensayo en el que no hay posibilidad de identificar al paciente más que por sus iniciales y fecha de nacimiento.

## Sección 2. Principio ético de beneficencia

En el ensayo se han valorado y determinado los siguientes aspectos:

**Riesgo no superior al mínimo** . Es el habitual encontrado en la vida diaria o durante la realización de un examen físico o psíquico rutinario o un test psicológico.

**Riesgo mínimo** . Se define como la posibilidad de padecer un trastorno físico o psíquico trivial o como la posibilidad remota de daño grave o muerte comparable a la asumida en un viaje de avión.

**Relación beneficio/riesgo** . La relación beneficio/riesgo incluye los beneficios esperados de la eficacia del tratamiento y riesgos e incomodidades para el participante derivados del tratamiento y su participación.

El estudio clínico realizado por sus características cumple suficientemente este principio de actuación.

## Sección 3. Principio ético de no maleficencia

**Hipótesis plausible** . Para que una hipótesis sea plausible deben existir suficientes datos preclínicos, fisiológicos y/o clínicos, que justifiquen la realización de esta investigación en seres humanos en función de la relación beneficio/riesgo esperada. En este caso, la bibliografía justifica sobradamente el ensayo clínico.

**Corrección metodológica** . La corrección metodológica implica que el estudio esté bien diseñado teniendo en cuenta los conocimientos previos, el objetivo propuesto y el tipo de investigación. Asimismo, implica que está previsto y especificado el análisis de los datos y que es el adecuado. Lo cual también se cumple en el diseño.

**Placebo**. La justificación de placebo se debe basar fundamentalmente en relación a las alternativas disponibles. El placebo podría estar justificado cuando se cumplan estas tres condiciones, a) la patología en estudio es leve o moderada, b) existe respuesta al placebo, y c) no hay tratamientos alternativos o los que hay son muy tóxicos.

En este apartado ha sido cuando el Comité Ético de Investigación clínica del Zamora ha considerado que el placebo en este caso no se justificaba por la gravedad de la enfermedad y sus consecuencias, salvo que el paciente voluntariamente renunciara a la recepción del tratamiento.

Se entendía que hay datos insuficientes sobre su eficacia, mientras que sí son suficientes sobre la no intervención con lo que, tomando las consideraciones del Comité Ético de Investigación Clínica, se utilizaron para este primer estudio los datos relativos a ensayos clínicos previos, así como la obtención de datos cuando el paciente renuncia voluntariamente al tratamiento y comprobar el comportamiento en estos casos. Se aprueba entonces la realización del ensayo en esas condiciones y en lo que se configura como un ensayo clínico abierto.

## COLECCIÓN OBSERVATORIO PERSONAS MAYORES

1. Informe de Valoración del Plan Gerontológico Estatal 1992-1997.
2. Vejez y protección social a la dependencia en Europa. Iniciativa. Recomendaciones del Consejo de Europa.
3. Año Internacional de las Personas Mayores 1999. Memoria.
4. Las personas mayores y las residencias. Tomo I y II.
5. Sintomatología depresiva como predictor de mortalidad en el anciano que vive en residencias.
6. La Soledad en las personas mayores. Influencias personales, familiares y sociales. Análisis cualitativo.
7. Modelos de atención sociosanitaria. Una aproximación a los costes de la dependencia.
8. Envejecer en España.
9. Intervención psicoterapéutica en afectados de enfermedad de Alzheimer con deterioro leve.

