Neuropsicología de la Enfermedad de Alzheimer: Estado y horizonte actuales, y valoración de la eficacia de la estimulación cognitiva

TRABAJO FINAL DE GRADO EN PSICOLOGÍA:
Investigación bibliográfica en Psicobiología y Neurociencia cognitiva

María Loureiro González

Consultor: David Bartrés Faz

Junio de 2018

Agradecimientos y menciones

A mis hijos, Eloy y Gael, que me alegran con sus sonrisas y ocurrencias, y quienes quizás más han sufrido mi “ausencia” durante la realización del presente trabajo. A Álvaro, mi compañero de vida, sin cuya ayuda hubiera sido imposible compaginar vida familiar, laboral y académica y quien, tanto o incluso más que mis hijos, ha sufrido las horas de absorción en este trabajo: mi principal apoyo en todos los aspectos vitales, pese a que en ocasiones no se lo transmita.

A mis padres, sin cuyo apoyo y mecenazgo, tal vez inmerecido, no hubiera sido posible la finalización de este Grado en Psicología. A mis abuelos, cuyo cariño y confianza en mí me dan fuerzas.

A Rosi, una experta en dar ánimos. A mis suegros, siempre dispuestos a echar un cable. Al resto de mi familia, humana, canina y felina. Especial mención a Eri por revisar mi inglés.

A mis compañeras de aula, pues el apoyo mutuo entre iguales ha resultado muy importante. A mis amigas, amigos, conocidas y conocidos con quienes he compartido pequeños momentos de distensión a lo largo de estos meses, que tan positivos han sido.

A todos y todas las enfermas de Alzheimer, mi principal motivación externa para escoger la temática aquí abordada.

A todas y todos que, de un modo u otro, han contribuido a que este trabajo finalice y a que me sienta orgullosa del mismo, y de mí misma.

Resumen

El presente trabajo aborda la enfermedad de Alzheimer (EA) desde una perspectiva multidisciplinar, es decir, atendiendo a aspectos biomédicos y neuropsicológicos. El principal objetivo es recopilar información suficiente sobre esta patología para orientar la práctica clínica neuropsicológica. Para ello se pretende establecer un marco teórico completo y actualizado sobre la EA: anatomía patológica, etiología, sintomatología, diagnóstico y tratamiento, con especial atención a las posibilidades y eficacia de la estimulación cognitiva en base a la evidencia publicada en la literatura científica. Para conseguir estos objetivos se lleva a cabo una revisión de bibliografía de carácter no sistemático, sino exploratorio, aunque cumpliendo con unos criterios de inclusión de literatura que garanticen la pertinencia y actualidad de la información recuperada. Se concluye que es positivo un abordaje interdisciplinar de la EA y que la estimulación cognitiva parece mostrar ciertos beneficios, especialmente en fases tempranas y prodrómicas de la enfermedad, si bien son precisos nuevos estudios para lograr un mayor nivel de evidencia.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer; demencia; trastorno neurocognitivo; rehabilitación neuropsicológica; estimulación cognitiva.

Abstract

This work addresses Alzheimer's disease (AD) from a multidisciplinary perspective, that is, biomedical and neuropsychological aspects are considered. The main objective is to gather enough information about this pathology to guide the neuropsychological clinical practice. The aim is to elaborate a complete and updated theoretical framework on AD: pathological anatomy, etiology, symptomatology, diagnosis and treatment, particularly focusing on the possibilities and effectiveness of cognitive stimulation, according to the evidence found in the scientific literature. In order to achieve these objectives, a non-systematic but exploratory bibliographic review is carried out, although the selected literature meets some inclusion criteria with the purpose of guaranteeing that the retrieved information is pertinent and current. It is concluded that an interdisciplinary approach to AD is positive, and that cognitive stimulation seems to be beneficial, especially in early and prodromal disease stages. However, more studies are needed to achieve a higher level of evidence.

Keywords: Alzheimer's disease; dementia; neurocognitive disorder; neuropsychological rehabilitation; cognitive stimulation.

Índice

1. Introducción 6
1.1. Presentación 6
1.2. Justificación 7
1.3. Objetivos 7
1.4. Hipótesis 8
2. Metodología 8
3. La enfermedad de Alzheimer (EA) 10
3.1. Anatomía patológica 10
3.2. Etiología 12
3.3. Sintomatología 14
3.4. Diagnóstico 16
3.4.1. Proceso diagnóstico 16
3.4.2. Criterios diagnósticos 17
3.4.3. Biomarcadores 18
3.4.4. Evaluación neuropsicológica 21
3.5. Tratamiento 22
3.5.1. Tratamiento farmacológico 22
3.5.2. Tratamiento no farmacológico 23
4. EA y estimulación cognitiva 27
5. Conclusiones y orientaciones para la práctica clínica 29
6. Limitaciones y prospectiva 30
7. Bibliografía 31

Índice de figuras

Fig.1. Atrofia cerebral en la EA 10

Fig.2. A) Placas amiloides en el parénquima cerebral; B) Placa neurítica y neuritas distróficas 11

Fig.3. C) Neuronas piramidales con ONF intracelulares; D) Detalle de una neurona piramidal con ovillos 12

Fig.4. Agentes clave en la detección y diagnóstico de EA 16

Fig.5. Clasificación de los biomarcadores para la EA 19

Fig.6. RM de un paciente de 85 años con EA en fase severa.....20

Fig.7. PET de un sujeto sano y de un paciente con EA.....20

Fig.8. Estructura y secuencia de una sesión prototípica del PACID.....28

Listado de abreviaturas

EA: Enfermedad de Alzheimer

βA: Proteína β-Amiloide

APP: Proteína precursora de Amiloide

ONF: Ovillos neurofibrilares

AP: Atención Primaria

MMSE: Mini Mental State Examination

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ARN: Ácido ribonucleico

RM: Resonancia magnética

TAC: Tomografía axial computarizada

PET: Tomografía por emisión de positrones

RMf: Resonancia magnética funcional

SPECT: Tomografía computarizada de emisión monofotónica

WAIS-IV: Wechsler Adult Intelligence Scale IV

IACE: Inhibidores de la colinesterasa

DCL: Deterioro cognitivo leve

SNC: Sistema Nervioso Central

TIC: Tecnologías de la información y comunicación

1. Introducción

1.1. Presentación

La demencia es la principal causa de discapacidad y dependencia entre la población mayor y anciana, conllevando, además, una morbilidad y mortalidad muy significativas (Prieto Jurczynska, Eimil Ortiz, López De Silanes De Miguel, Llanero Luque, & Villarejo Galende, 2017). La Enfermedad de Alzheimer (en adelante, EA) es la causa más frecuente de demencia (Matías-Guiu Antem, 2016), siendo su incidencia en Europa de 11,08 nuevos casos por 1000 personas/año, con una tendencia creciente a mayor edad (35,74 en el caso de personas de más de 85 años) y mayor valor en las mujeres (13,25 por 1000 personas/año) que en los varones (7,02 por 1000 personas/año). Su prevalencia (en Europa) es del 5,05% de la población total, siendo mayor en mujeres (7,13%) que en hombres (3,31%) y mostrando, asimismo, una tendencia creciente en grupos de mayor edad (22,53% de la población mayor de 85 años), (Niu, Álvarez-Álvarez, Guillén-Grima, & Aguinaga-Ontoso, 2017).

La EA se trata de una enfermedad, por tanto, asociada a la vejez. Los casos diagnosticados antes de los 60-65 años son sólo un 1-6% del total (Matías-Guiu Antem, 2016). Se trata asimismo de una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por comenzar de manera insidiosa (gradual, no manifestada sintomatológicamente de manera obvia al principio) y por mostrar como síntoma inicial más frecuente un déficit en la memoria episódica (experiencias y acontecimientos vitales) el cual termina, conforme avanza la enfermedad, por alterar el funcionamiento cotidiano de la persona, especialmente dada su combinación con otros síntomas y disfunciones cognitivas: dificultades del lenguaje, déficits visuoespaciales, ejecutivos y práxicos; y también síntomas emocionales y conductuales: depresión, irritabilidad, agitación, etc. Se trata de una patología crónica, degenerativa y letal, es decir, no existe una posibilidad de curación total, y los síntomas tienden a empeorar hasta provocar la muerte de la persona, comúnmente a los 10-15 años desde el diagnóstico en una fase inicial (CEAFA, 2018).

El presente trabajo se centrará en la EA desde una perspectiva neuropsicológica, es decir, atendiendo tanto a aspectos neurobiológicos, como cognitivos y conductuales. Se pretende establecer un marco teórico completo y actualizado del que partir para profundizar en tratamientos no farmacológicos a esta patología, especialmente en la

eficacia de la estimulación cognitiva en base a la evidencia científica, para lo que se llevará a cabo una revisión bibliográfica de carácter panorámico o exploratorio (Guirao Goris, 2015).

1.2. Justificación

Existe un interés personal subyacente al presente trabajo de fin de grado: Aumentar el conocimiento respecto a esta patología de cara a la práctica profesional, clínica, con ancianos; así como un gran interés por la neuropsicología y la estimulación cognitiva. Ambas cosas, obviamente, confluyen, pues las demencias y, concretamente, la EA, sin ser la única causa de deterioro cognitivo, sí se trata de una de las más relevantes y con mayor incidencia en la sociedad, dado, además, el incremento que existe en los países occidentales (como el Estado Español) en el envejecimiento poblacional y el aumento de la esperanza de vida.

Por tanto, la finalidad personal del presente trabajo es aumentar el cuerpo de conocimiento sobre una patología que, creo y espero, será frecuente en mi práctica profesional, dado que, tras finalizar el Grado en Psicología, pretendo especializarme (Estudios de Máster) en Neuropsicología. Por tanto, más allá de ser únicamente un tema cognoscitivamente interesante, se trata de una temática que considero podrá ser útil a un nivel práctico y profesional, en el futuro ejercicio de la práctica neuropsicológica.

1.3. Objetivos

El objetivo principal del presente trabajo es establecer un estado actual de la cuestión con respecto a la EA, capaz de orientar la práctica clínica neuropsicológica y establecer, asimismo, líneas interesantes de investigación científica futura.

Para un acercamiento a dicho objetivo general, se proponen los siguientes objetivos específicos:

- Recopilar bibliografía actual y rigurosa respecto a la EA, de carácter multidisciplinar: biomédica, neurocientífica y neuropsicológica.

- Establecer un marco teórico completo y actualizado sobre la EA: etiología, sintomatología, anatomía patológica, diagnóstico y tratamiento.
- Realizar una revisión en base a la evidencia de la eficacia de la estimulación cognitiva en la EA.

1.4. Hipótesis

Se parte de una hipótesis inicial, que se pretende verificar en base a la evidencia científica disponible: será positivo un abordaje interdisciplinar de la EA, es decir, un abordaje médico-neuro-psicológico, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de esta patología.

Una segunda hipótesis es que la estimulación cognitiva tendrá un efecto positivo sobre la sintomatología de la EA, especialmente en fases prodrómicas e iniciales.

2. Metodología

Primeramente se establecerá un marco teórico sobre la enfermedad y posteriormente, se indagará en la evidencia empírica respecto a la eficacia de la estimulación cognitiva en la misma, mediante una revisión no sistemática sino exploratoria. Para ello se comienza buscando documentación en las siguientes fuentes de información: Bibioteca UOC, Dialnet, Scholar Google, Directory of Open Access Journals (DOAJ), PsycInfo, PubMed y Scielo

Las estrategias de búsqueda empleadas pretenderán ser exhaustivas, a fin de recuperar la mayor cantidad posible de documentos, pero pertinentes a las preguntas de búsqueda. Se emplearán términos en castellano y en inglés, así como booleanos, truncamientos y tesauros (Equipo docente de Técnicas de documentación para la investigación UOC, 2016), dependiendo de las opciones de búsqueda avanzada de cada fuente de información.

Se limitarán las búsquedas a publicaciones de los últimos diez años, desde el 2008, aunque dando prioridad a las publicaciones más recientes (últimos cinco años). Si

bien para las conceptualizaciones más teóricas se admitirán manuales y monográficos, para explorar aspectos de eficacia diagnóstica y terapéutica se recurrirá a publicaciones de revistas científicas, revisadas por pares, ya sean investigaciones empíricas, o revisiones sistemáticas y meta-análisis de bibliografía.

Se emplea el gestor de referencias Mendeley para almacenar y manejar fácilmente la amplia cantidad de bibliografía consultada.

De acuerdo a la metodología propia de las revisiones panorámicas o exploratorias (Guirao Goris, 2015), respecto a la eficacia de la estimulación cognitiva en EA, se identificarán y seleccionarán los estudios más relevantes, se extraerán sus datos, y se analizarán de forma crítica para establecer el estado de la cuestión y detectar lagunas de conocimiento. A diferencia de una revisión sistemática, no habrá un proceso exacto de evaluación de calidad de los documentos. No obstante, se seguirán los siguientes criterios a la hora de tener en consideración las publicaciones de revistas (Bobenrieth Astete, 2002):

- Requisitos fundamentales del estilo científico: claridad, concisión, orden y sencillez.
- Se presenta claramente el qué y el por qué de la investigación.
- La investigación se justifica en base a la bibliografía previa, que queda reflejada.
- Referencias bien documentadas, pertinentes al tema y actuales que reflejan objetividad: puntos de vista diversos.
- La investigación se adhiere a un marco teórico bien definido, sea uno preexistente o propio.
- Aspectos metodológicos: en estudios experimentales, las variables se definen pertinentemente, tomando en consideración las variables extrañas. El diseño parece apropiado al objeto de estudio y, sobretodo, está bien descrito y justificado. Asimismo, ha de garantizarse un grado de control suficiente, una mínima validez interna. La muestra, su representatividad y su forma de selección han de estar bien descritas.
- Los datos obtenidos son presentados de manera objetiva, clara y ordenada.

- Las interpretaciones reflejadas en la discusión y conclusión se basan en los datos y se ponen en relación con los objetivos de la investigación. Se diferencian claramente datos y opinión.
- Se atiende a las limitaciones de la investigación y cómo estas pueden incidir en los datos.
- Con las conclusiones hay una clara respuesta a los objetivos e hipótesis.

Revisada y seleccionada la literatura, se sintetizará en una descripción completa y actual de la EA (etiología, anatomía patológica, sintomatología, diagnóstico y tratamiento) y de la eficacia de la estimulación cognitiva en la misma. Toda esta información será analizada críticamente en unas conclusiones que pretenden guiar la práctica clínica desde una perspectiva neuropsicológica.

3. La enfermedad de Alzheimer (EA)

3.1. Anatomía patológica

La EA es una alteración multisistémica del sistema nervioso central que concluye en una atrofia cerebral global (Bruna, Roig, Puyuelo, Junqué & Ruano, 2011), concretamente, "una atrofia progresiva, bilateral y difusa del cerebro que comienza en las regiones mesiales temporales para afectar luego al neocórtex, sobre todo al temporal, parietal y frontal" (PWC, 2013, p.30). Asimismo se observa una atrofia celular en el cerebro basal y el mesencéfalo, con pérdida significativa de neuronas colinérgicas, sobretodo en el núcleo de Meynert y en el locus coeruleus, decreciendo el sistema noradrenérgico y los núcleos del rafe, lo que provoca una reducción de los niveles de serotonina (Junqué y Barroso, 2001; en Bruna, Roig, Puyuelo, Junqué & Ruano, 2011).

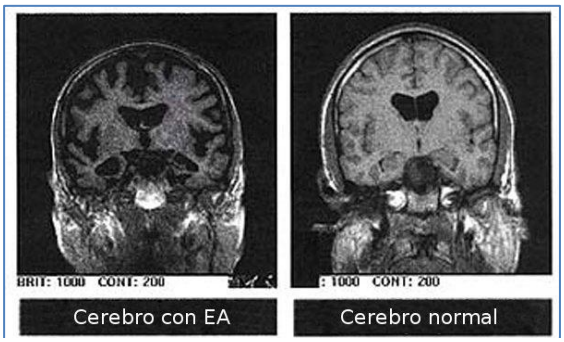

Figura 1. Atrofia cerebral en la EA (UFM, 2008)

En general, y como se aprecia en la figura 1, lo que se puede observar en el cerebro de un paciente de EA es un estrechamiento en las circunvoluciones y un ensanchamiento en los surcos. Pero, además de la pérdida neuronal y sináptica, se instauran en la corteza cerebral depósitos tanto extracelulares (placas amiloides o seniles), como intracelulares (ovillos neurofibrilares), (Bruna, Roig, Puyuelo, Junqué & Ruano, 2011; PWC, 2013).

Las placas amiloides o seniles se componen de restos de dendritas y axones degenerados, amalgamados con proteínas fibrilares o péptidos, principalmente la proteína β-amiloide, que se agregan formando placas con núcleo denso y neuritas distróficas β-APP+ (proteína precursora de β-Amiloide inmunopositiva). La β-amiloide surge de una escisión anómala de la APP (proteína precursora de amiloide). Comúnmente la APP es escindida por la enzima α-secretasa, resultando un péptido soluble y fácilmente excretable. En cambio, en la EA, la escisión de la APP es predominantemente llevada a cabo por las enzimas β-secretasa y γ-secretasa, resultando el péptido β-amiloide, insoluble, que las neuronas excretan a su exterior. Las células gliales tratan de eliminarlo sin éxito, lo cual desencadena un proceso inflamatorio que incrementa la acción lesiva del propio β-amiloide sobre las neuronas.

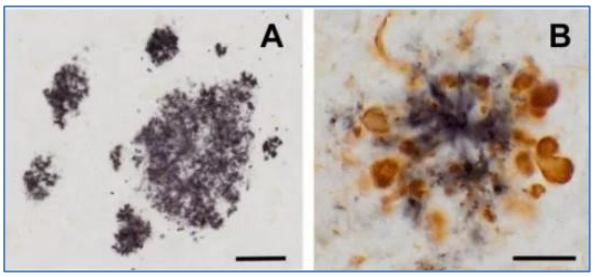

Figura 2. A) Placas amiloides en el parénquima cerebral inmunoteñidas para Aβ; B) Placa neurítica identificada mediante inmunotinción para Aβ (en azul) y neuritas distróficas (en marrón), (Gutiérrez, 2017)

Los ovillos neurofibrilares (ONF), por su parte, consisten en "lesiones fibrilares argirófilas debidas a errores postranscripcionales en el mecanismo de producción proteica en las células en degeneración" (Bruna, Roig, Puyuelo, Junqué & Ruano, 2011, p. 291). Se trata de conglomerados anormales de proteínas que provocan dificultad e incapacidad para transmitir mensajes nerviosos. En estadios iniciales de la EA se encuentran en la corteza límbica, aunque terminan por extenderse de forma difusa por todo el córtex, según avanza la enfermedad. El principal componente de los ONF es la porteína Tau, una fosfoproteína que en este estado patológico es insoluble y

estructuralmente estable, por lo que impide el transporte axonal y termina por provocar la muerte neuronal, permaneciendo los ovillos en el espacio extracelular cuando la neurona ha muerto. En los pacientes de EA se da una gran muerte de neuronas hipocampales, algo que se ha relacionado con los ONF presentes en esta zona (Cras et al., 1995; en Bruna, Roig, Puyuelo, Junqué & Ruano, 2011).

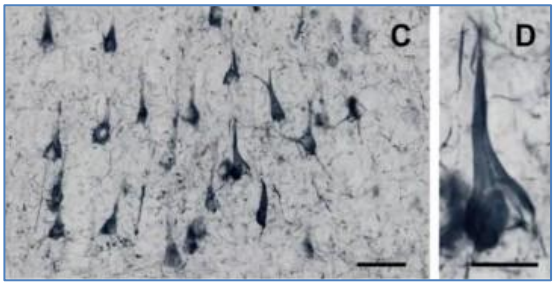

Figura 3. C) Neuronas piramidales con ONF intracelulares visualizados con un anticuerpo para fosfo-tau; D) Detalle de una neurona piramidal con ovillos (Gutiérrez, 2017)

Estas alteraciones que se han descrito, presentes en pacientes de EA, aparecen también en ancianos sanos, por lo que son asimismo consecuencia de un envejecimiento natural y no patológico. No obstante, en casos de EA la intensidad y cantidad son superiores, y la localización diferente. Precisamente es posible en base a estas alteraciones establecer las fases de la EA (Braak y Braak, 1991; en Bruna, Roig, Puyuelo, Junqué & Ruano, 2011).

Otras características patológicas de la EA son la degeneración granulovacuolar, la astrocitosis y los cuerpos de Hirano.

3.2. Etiología

Las causas de la EA, a día de hoy, no están en absoluto claras. Se habla de cierta predisposición genética pero no totalmente contrastada, simplemente se han observado casos en que se da EA en varios miembros de la familia, lo cual no implica que sea necesariamente una enfermedad hereditaria (PWC, 2013). El porcentaje de enfermos de EA con antecedentes familiares se sitúa entre el 15 y el 35% (Junqué y Barroso, 1995; 2001; en Bruna, Roig, Puyuelo, Junqué & Ruano, 2011).

Una minoría de casos de EA, en su mayoría de inicio precoz (antes de los 65 años) se pueden atribuir a un patrón de herencia autosómica dominante (Matías-Guiu Antem, 2016), con mutaciones en las secuencias de codificación de algunos genes,

como AβPP y PSEN1 (Maccioni & Perry, 2009). El genotipo ApoE se ha visto relacionado con la EA como factor de riesgo: los portadores del alelo ApoEe4 en heterocigosis muestran un riesgo del 10% de presentar la EA, y en homocigosis este riesgo asciende al 33%. En cambio, se ha observado un menor riesgo en los portadores del alelo ApoEe2. Otros genes se han relacionado con la EA, detectándose un incremento del riesgo menos significativo.

Parece que la EA tiene una causa multifactorial: predisposición genética, factores del individuo como la edad y factores ambientales (PWC, 2013).

Existen tres principales hipótesis al respecto de la etiología de la EA:

- Hipótesis amiloide: La EA sería consecuencia del exceso y acumulación de la proteína β-amiloide, por un aumento en su síntesis o por una falla en su degradación. La formación de ONF de proteína Tau sería consecuencia de este desequilibrio en la β-amiloide (Sarasa Barrio, 2014).
- Hipótesis de la proteína Tau: La EA se produce a consecuencia de la fosforilación de Tau, que impide que la proteína se una a la tubulina, autoagregándose y formando precipitados neuronales neurotóxicos (ONF).
- Hipótesis colinérgica: La disminución o carencia del neurotransmisor acetilcolina incide en las conexiones neuronales, produciendo la sintomatología de la EA (Martínez, 2013; en PWC, 2013).

Las dos primeras hipótesis tienen gran aceptación. No obstante, los resultados son contradictorios y la patogénesis de la EA no está todavía determinada. Es posible asimismo que la formación de placas amiloides y ONF sea consecuencia del progreso de la enfermedad, y no un evento inicial que la cause (Farooqui, 2017).

Además de los aspectos genéticos que se han mencionado, se han detectado otros factores de riesgo tanto para la aparición de la EA como para su manifestación y progreso más rápido (Borenstein & Mortimer, 2016; Farooqui, 2017; Sabán Ruiz & Sánchez Sánchez, 2000; Tuneu, Rojas, Sardans, Paredes, & Gaona, 2005). Además de los factores genéticos, estos son:

- Factores de género y edad (ser mujer es un factor de riesgo, así como la edad avanzada)

- Factores toxicoambientales (tabaquismo, consumo excesivo de alcohol)
- Factores nutricionales (hipercolesterolemia, déficits de vitaminas B…)
- Factores sanitarios (depresión, diabetes, función pulmonar alterada…)
- Factores socioeconómicos y culturales (bajo nivel educativo, bajo nivel socioeconómico, baja actividad social)
- Factores cognitivos (bajo cociente intelectual, baja reserva cognitiva)
- Factores epifenómenos (deterioro cognitivo leve, marcadores biológicos…)

Por el contrario, valores opuestos de estos factores (alto nivel educativo, alta reserva cognitiva, no hipercolesterolemia, etc.) actuarían como factores protectores.

3.3. Sintomatología

La EA se caracteriza por una pérdida de funciones cognitivas acompañada por síntomas psicológicos no cognitivos (depresivos, psicóticos y alteraciones conductuales, fundamentalmente), (Bruna, Roig, Puyuelo, Junqué & Ruano, 2011).

El perfil característico de disfunciones cognitivas incluye (Bruna, Roig, Puyuelo, Junqué & Ruano, 2011; Criado Gutiérrez & García Meilán, 2017):

- Déficits en la memoria, especialmente en la memoria episódica, siendo además uno de los primeros síntomas de la enfermedad. Se da una amnesia tanto anterógrada como retrógrada. Este deterioro es compatible con una precoz afectación de estructuras temporales mediales (hipocampo, circunvolución parahipocampal y corteza entorrinal), (Pelegrín et al., 2008; en Bruna, Roig, Puyuelo, Junqué & Ruano, 2011). La memoria remota se va viendo progresivamente afectada.
- Alteraciones en el lenguaje: afasia nominal, pérdida de la fluidez, dificultades de comprensión, habla ecolálica. Normalmente la repetición está preservada hasta fases muy avanzadas, mientras que la denominación se ve alterada desde fases iniciales.
- Alteraciones motoras desde la dispraxia (visual, ideomotora o motora) hasta la abulia.
- Agnosia y prosopagnosia

- Alteraciones en las funciones ejecutivas (planificación, razonamiento…), atención y memoria de trabajo.
- Deterioro general en el funcionamiento personal y social.

Es de inicio insidioso y curso progresivo, sucediendo la muerte en torno a los siete a diez años, y comúnmente se la divide en tres fases: leve, moderada y grave; aunque también se considera que existe una fase silente, preclínica, previa a las demás en la que ya hay afectación cerebral (placas amiloides y ONF) pero sin afectación funcional, sin síntomas clínicos. La duración de esta fase, es decir, la velocidad en que progresa la EA, depende principalmente de los factores de riesgo y protección (PWC, 2013). El curso habitual a lo largo de las tres fases clínicas (orientativas) es el siguiente:

- En la fase leve, que dura entre tres y cuatro años, aparecen los primeros signos de deterioro cognitivo, aún leves (olvidos, anomia, dispraxia y funciones ejecutivas). Se da un descenso en su rendimiento (se suele notar más si aún trabaja) y también aparecen los primeros cambios en el carácter: apatía y síntomas depresivos, pues aún son conscientes de sus déficits.
- Durante la fase moderada, de entre dos y tres años de duración, los signos de deterioro cognitivo son más evidentes e, incluso, pueden darse síntomas psicóticos (ideas delirantes). La afasia será evidente, así como la desorientación espacial y temporal, y las dificultades motoras y posturales: ya hay un alto grado de dependencia. Pueden aparecer ya en esta fase problemas de incontinencia y de alimentación. En algunos casos, especialmente si hay otras patologías, es en esta fase cuando ocurre el fallecimiento.
- Durante la fase grave o avanzada, que suele extenderse entre dos y tres años y culmina con la muerte del o de la paciente, la actividad cognitiva es muy baja: afasia global, agnosia extrema, apraxia motora, incapacidad para controlar esfínteres… También son frecuentes las alteraciones conductuales (agresividad) y del sueño, así como la anorexia. El estado llega a ser prácticamente vegetativo, y son estas consecuencias de la EA las que producen el fallecimiento, así como otras patologías de diversa índole que puedan darse y verse agravadas (deshidratación o incluso caquexia, neumonía, convulsiones, braquicardia, etc.).

3.4. Diagnóstico

3.4.1. Proceso diagnóstico

Comúnmente el proceso diagnóstico comienza en atención primaria (AP) cuando el o la paciente acude por detectarse pérdidas de memoria o bien porque su familia ha notado cierto deterioro cognitivo. Es decir, es habitual que el diagnóstico de EA en nuestro país ocurra tarde con respecto al desarrollo de la enfermedad, siendo la media de edad de 65 años (PWC, 2013).

Se trata de un diagnóstico clínico y por exclusión, comenzando en la consulta de AP con la historia clínica y la exploración física. Se realizan analíticas para descartar otras patologías. En la consulta de enfermería se suele administrar el Mini-mental State Examination de Folstein (1975; en AEG, 1999) a modo de cribado de deterioro cognitivo (orientación temporal, espacial, recuerdo inmediato y diferido, atención y cálculo, y lenguaje). De acuerdo al informe de la Fundación del Cerebro (Prieto Jurczynska et al., 2017) este test resulta insensible para los casos más leves, dificultando el diagnóstico precoz. Una alternativa al MMSE podría ser el TYM Test de Brown et al. (2009; en Lanfranco, Manríquez-Navarro, Avello & Canales-Johnson, 2012), con mayor sensibilidad y una igualmente breve administración. Cuando hay sospecha de demencia, el o la paciente es derivado o derivada al especialista (neurólogo/a y neuropsicólogo/a). El proceso más común en el Estado Español es el siguiente:

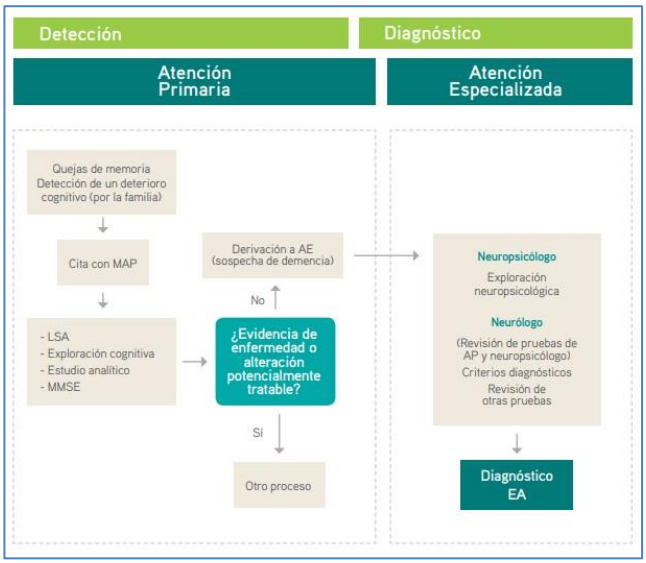

Figura 4. Agentes clave en la detección y diagnóstico de EA (PWC, 2013, p.57)

El diagnóstico especializado y diferencial suele incluir pruebas de neuroimagen, marcadores bioquímicos y evaluación neuropsicológica. Más adelante se profundizará en ello.

3.4.2. Criterios diagnósticos

El DSM-5 ha sustituido el término "demencia" por "trastorno neurocognitivo", que puede ser mayor o leve, especificando si es debido a EA, enfermedad vascular, traumatismo cerebral, etc.

Los criterios diagnósticos para el trastorno neurocognitivo mayor son los siguientes (APA, 2013, p.334):

> A. Evidencias de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basada en:
>
> > 1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva y
> >
> > 2. Un deterioro sustancial del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.
>
> B. Los déficits cognitivos interfieren con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas (es decir, por lo menos necesita asistencia con las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o cumplir los tratamientos).
>
> C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional.
>
> D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

Los criterios diagnósticos para el trastorno neurocognitivo leve son los mismos que para el grave, pero sustituyendo los términos significativo y sustancial por moderado y modesto, así como indicándose que los déficits no interfieren en la independencia del paciente en su vida diaria.

Los criterios diagnósticos para el trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a la enfermedad de Alzheimer son (APA, 2013, pp.337, 341-342):

> A. Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.
>
> B. Presenta un inicio insidioso y una progresión gradual del trastorno en uno o más dominios cognitivos (en el trastorno neurocognitivo mayor tienen que estar afectados por lo menos dos dominios).

C. Se cumplen los criterios de la enfermedad de Alzheimer probable o posible, como sigue:

Para el trastorno neurocognitivo mayor: Se diagnostica la enfermedad de Alzheimer probable si aparece algo de lo siguiente; en caso contrario, debe diagnosticarse la enfermedad de Alzheimer posible.

1. Evidencias de una mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer en los antecedentes familiares o en pruebas genéticas.

2. Aparecen los tres siguientes:

a. Evidencias claras de un declive de la memoria y del aprendizaje, y por lo menos de otro dominio cognitivo (basada en una anamnesis detallada o en pruebas neuropsicológicas seriadas).

b. Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas.

c. Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica, mental o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo).

Para un trastorno neurocognitivo leve: Se diagnostica la enfermedad de Alzheimer probable si se detecta una evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer mediante una prueba genética o en los antecedentes familiares. En caso contrario, debe diagnosticarse enfermedad de Alzheimer posible.

(…) D. La alteración no se explica mejor por una enfermedad cerebrovascular, otra enfermedad neurodegenerativa, los efectos de una sustancia o algún otro trastorno mental, neurológico o sistémico

Asimismo se ha de especificar si el trastorno es sin alteración del comportamiento o con alteración del comportamiento, especificando en este caso la alteración (agitación, apatía, etc.).

3.4.3. Biomarcadores

Los biomarcadores son alteraciones fisiológicas, anatómicas o bioquímicas que indican algunos de los efectos de la EA (o cualquier otra patología). Su valor es muy importante para el diagnóstico, la estadificación de la enfermedad y la valoración de la eficacia del tratamiento (Dean & Noggle, 2013).

Los biomarcadores de la EA se pueden dividir en neuropsicológicos (se profundizará en ellos en el siguiente apartado), neuroquímicos (análisis de líquido cefalorraquídeo, del microARN, del plasma o de la neurogranina), genéticos y neuroanatómicos (cambios estructurales y funcionales), (Farooqui, 2017):

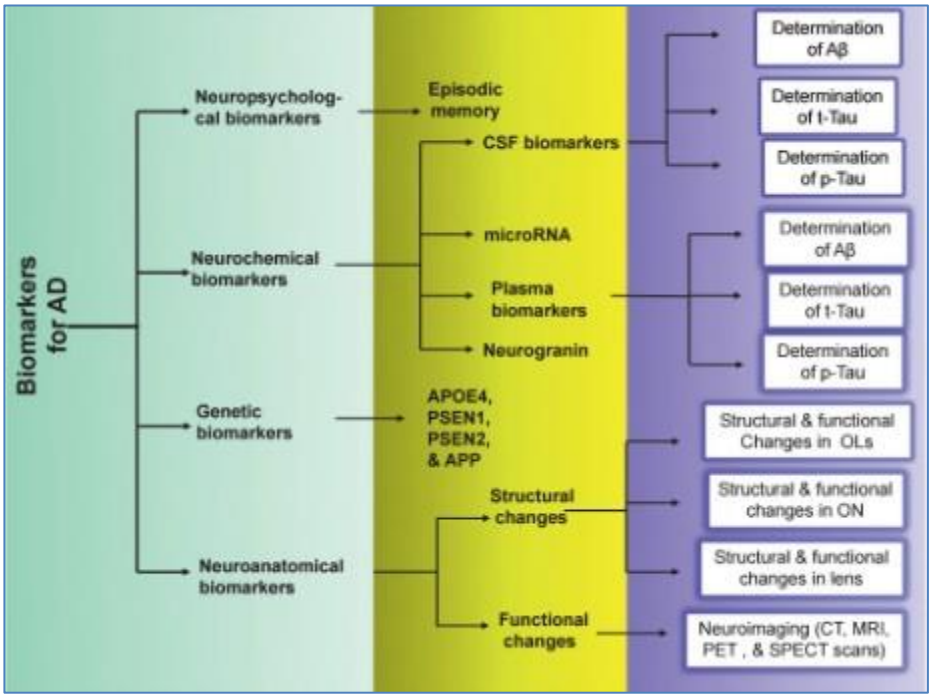

Figura 5. Clasificación de los biomarcadores para la EA (Farooqui, 2017, p.250)

El análisis del líquido cefalorraquídeo mediante punción lumbar, detectando decrecimiento en los niveles de βA e incremento en los niveles de Tau, predice la EA con un 95% de sensibilidad y un 87% de especificidad (Hansson et al., 2006; en Farooqui, 2017). No obstante, puesto que se trata de una técnica invasiva, no suele emplearse para el diagnóstico de EA. En el Estado Español sólo se utiliza cuando la edad es inferior a 55 años o la demencia es inusual o rápidamente progresiva (PWC, 2013). Las pruebas genéticas tampoco son comúnmente empleadas, sólo cuando hay sospecha de EA inusual y hereditaria (que, como se ha dicho, son casos minoritarios).

Se sigue investigando respecto a marcadores bioquímicos en plasma y orina (menos invasivos que la punción lumbar), pero no hay por el momento resultados totalmente concluyentes (Rivera, González, Catalayud & Piñeira, 2008).

Respecto a los marcadores neuroanatómicos, en nuestro país se suele recurrir principalmente a pruebas de neuroimagen estructural: Resonancia magnética (RM) o Tomografía axial computarizada (TAC), siendo más frecuente la primera, especialmente cuando se sospecha de afección en la sustancia blanca. La neuroimagen estructural permite descartar otras causas de demencia (patología vascular, hematomas, tumores…) y, además, especialmente la RM, muestra signos anatómicos característicos de la EA:

atrofias en estructuras temporales mediales, parietales y región insular (Castagnola & Manes, 2008). Esto orienta el diagnóstico diferencial con demencia por cuerpos de Lewy aunque, si se da comorbilidad entre esta y EA, la discriminación mediante RM puede no ser confiable. Lo mismo sucede con la demencia vascular subcortical isquémica. Respecto al deterioro cognitivo leve, la atrofia en la región hipocampal detectada por RM, concretamente en CA1 y subículo, es un marcador pronóstico de EA (Rivera, González, Catalayud & Piñeira, 2008).

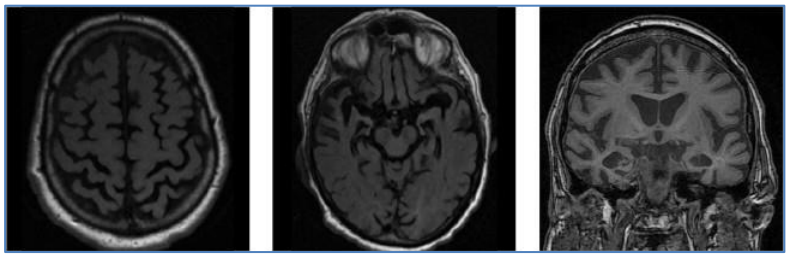

Figura 6. RM de paciente de 85 años con EA en fase severa. Se aprecia marcada atrofia parieto-temporal (Chapa Dávila, 2017)

Las pruebas de neuroimagen funcional no suelen emplearse en el diagnóstico rutinario, aunque son recomendables cuando existen indicios de un deterioro cognitivo focal. Estas técnicas son la Tomografía por emisión de positrones (PET), la Resonancia magnética funcional (RMf) y la Tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT). La PET permite confirmar o descartar EA mediante la molécula FDDNP, que se une a las placas amiloides y ONF (Rivera, González, Catalayud & Piñeira, 2008). La PET con FDG permite asimismo detectar un hipometabolismo bilateral en la corteza de asociación parietotemporal, que orienta el diagnóstico diferencial con la degeneración corticobasal (patrón hipometabólico unilateral). La PET también se ha mostrado útil para la estadificación de la enfermedad (Castagnola & Manes, 2008).

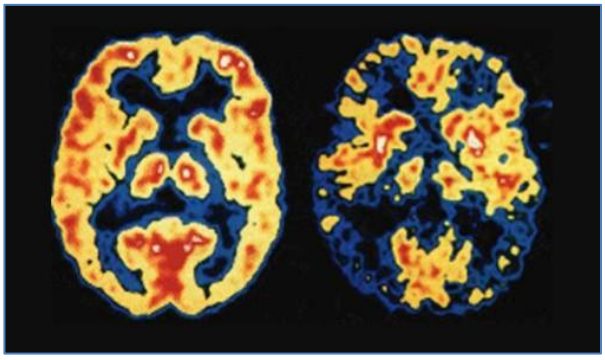

Figura 7. PET de un sujeto sano (izquierda) y de un paciente de EA (derecha). Se aprecia reducción de la actividad metabólica cerebral, especialmente en regiones parietales y temporales (Il Sole 24 Ore, 2005)

Por su parte, la SPECT, menos usada, orienta el diagnóstico diferencial con demencia frontotemporal, en la que se observa hipoflujo temporofrontal, mientras que en la EA este se observa en la corteza parietotemporal, hipocampo, cíngulo anterior y posterior, y núcleo anterior del tálamo (Rivera, González, Catalayud & Piñeira, 2008). En SPECT el método más empleado es SPECT con HMPAO. La SPECT con transportador de dopamina como marcador es la técnica más útil para el diagnóstico diferencial con la demencia por cuerpos de Lewy (PWC, 2013).

Respecto a la RMf, de mayor resolución espacial y temporal que la PET y con la ventaja de no someter al o a la paciente a radiación, esta muestra áreas de activación más extensas como respuesta compensatoria a la pérdida neuronal.

3.4.4. Evaluación neuropsicológica

Puesto que no existe una batería neuropsicológica útil y apropiada para la totalidad de los pacientes, es necesaria flexibilidad en el proceso de evaluación (Peña-Casanova, 2006; en Lanfranco, Manríquez-Navarro, Avello & Canales-Johnson, 2012).

Podemos dividir el proceso de evaluación neuropsicológica de la EA, en fases relativamente tempranas, en las siguientes fases orientativas, para las que se mencionarán algunas pruebas estandarizadas comúnmente empleadas (Comesaña & Maecela, 2009; Rosselli & Ardila, 2010; Lanfranco, Manríquez-Navarro, Avello & Canales-Johnson, 2012; PWC, 2013):

1. Exploración básica: Entrevista clínica, anamnesis y datos de la exploración neurológica. También en esta fase se administran entrevistas estructuradas y escalas para ampliar información, como la Escala global del deterioro (GDS) de Reisberg et al. (1982, 1988; en Giró Miranda, 2004), que permite una evaluación funcional y una estadificación de la enfermedad.
2. Exploración general: Pruebas estandarizadas específicas para EA como la Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS) de Mohs, Rosen y Davis (1983; en Lanfranco, Manríquez-Navarro, Avello & Canales-Johnson, 2012) u otras no específicas pero que también evalúan múltiples funciones cognitivas, como el Test Barcelona de Peña Casanova (1991, 2005; en PWC, 2013), que además dispone ede una versión abreviada. Asimismo, se debe

explorar el estado de ánimo (pues es determinante en el pronóstico y condiciona el proceso de rehabilitación) con instrumentos como la Escala Geriátrica de Depresión de Yesavage (1988; en Martínez, Vilches, Dueñas, Albert, Aguado y Luque, 2002).

3. Exploración detallada: Dependiendo de los primeros resultados y las hipótesis formuladas, se seleccionan las funciones cognitivas en las que incidir en mayor profundidad en la evaluación, y las pruebas pertinentes para ello (Lanfranco, Manríquez-Navarro, Avello & Canales-Johnson, 2012, PWC, 2013):
    - Funciones ejecutivas (Test de Stroop, Trail Making Test, etc.)
    - Memoria episódica verbal (Test del recuerdo verbal selectivo, Wechsler Memory Scale III, etc.)
    - Memoria episódica visual (Figura compleja de Rey, Boston visual retention test, etc.)
    - Memoria de trabajo (Subtest Dígitos del WAIS-IV, etc.)
    - Lenguaje (Test de denominación de Boston, Token test, baterías de afasias como la Western, etc.)
    - Habilidades visuoespaciales y visuoconstructivas (Figura compleja de Rey, Subtest Cubos del WAIS-IV, etc.)
    - Razonamiento lógico y abstracción (Subtests Comprensión y Semejanzas del WAIS-IV, etc.)

3.5. Tratamiento

3.5.1. Tratamiento farmacológico

Lo primero a tener en cuenta es que los fármacos administrados a pacientes de EA no erradican la enfermedad ni afectan a la supervivencia, sino que ralentizan la progresión del deterioro y, por tanto, contribuyen a mejorar la calidad de vida. El tratamiento recomendado para la EA es el siguiente (Caja López, 2010; PWC, 2013; Tuneu et al., 2005):

- Inhibidores de la colinesterasa (IACE): "Fármacos cuyo mecanismo de acción es la inhibición de forma competitiva y reversible de la enzima colinesterasa (donepezilo y galantina). La rivastigmina inhibe también la enzima butirilcolinesterasa a nivel periférico" (PWC, 2013, p.86). Su uso, en base a la evidencia, se recomienda para el tratamiento de la EA de leve a moderada, y no tanto para la EA de moderada a grave, ni para los casos que de deterioro cognitivo leve (DCL) que puedan progresar hacia demencia.
- Antagonista no competitivo de los receptores de N-metil D-Aspartato (Memantina): Reduce la neurotoxicidad del NMDA (N-metil D-Aspartato), pero permitiendo su activación, importante para las funciones fisiológicas. Se recomienda su administración para la EA de moderada a grave, ya sea en monoterapia o en combinación con un IACE.

No obstante, ha de tenerse en cuenta que estos fármacos pueden tener efectos adversos, siendo los más frecuentes los gastrointestinales, como náuseas, diarrea o pérdida de apetito. La memantina puede asimismo provocar cefalea y confusión.

Para tratar trastornos psicopatológicos asociados a la EA es frecuente la administración, según cada caso, de antipsicóticos, ansiolíticos, neurolépticos o antidepresivos.

3.5.1. Tratamiento no farmacológico

Las terapias no farmacológicas que se emplean en pacientes de EA son muchas y muy diversas: psicoterapia, entrenamiento cognitivo, entrenamiento en actividades de la vida diaria, etc. Entendiendo la rehabilitación neuropsicológica como "cualquier estrategia de intervención que tenga como objetivo permitir a los pacientes que han sufrido una lesión cerebral, y a sus familiares, reducir las alteraciones cognitivas y conductuales, manejar estas dificultades y reducir su impacto en la vida cotidiana" (Lubrini, Periáñez Morales, & Ríos-Lago, 2009, p.5), se adoptará dicha terminología, agrupando las principales terapias no farmacológicas para la EA bajo el término "rehabilitación neuropsicológica". Concretamente, la rehabilitación neuropsicológica comprende todas aquellas acciones terapéuticas que se basan en las relaciones entre cerebro y conducta y se dirigen a conseguir cambios funcionales en pacientes con daño cerebral, como es el caso de las personas que padecen EA. Se adopta una perspectiva

integral que no atiende únicamente al daño cerebral, sino también su carácter psicosocial, formando un equipo terapéutico compuesto no sólo de los terapeutas, sino también por el o la paciente y su familia y/o cuidadores.

Los principales tipos de intervención que abarca la rehabilitación neuropsicológica son rehabilitación cognitiva (que incluye la estimulación cognitiva de funciones no dañadas y el entrenamiento en actividades de la vida diaria), modificación de conducta (incluye psicoterapia, técnicas de relajación, etc.), intervención con las familias (que incluye la modificación del entorno) y readaptación vocacional o profesional (que incluye la terapia ocupacional).

En los casos de deterioro cognitivo, como la EA y otras demencias, el principal objetivo de la rehabilitación neuropsicológica es compensar el deterioro para así maximizar la participación del o la paciente en la vida diaria, así como su funcionamiento adaptativo (Bruna, Roig, Puyuelo, Junqué & Ruano, 2011). Asimismo se busca enlentecer el declive cognitivo (Tuneu et al., 2005) y retrasar al máximo la institucionalización del o la paciente (PWC, 2013).

La rehabilitación neuropsicológica se basa en dos conceptos fundamentales que es necesario explicar (Lubrini, Periáñez Morales, & Ríos-Lago, 2009; Bruna, Roig, Puyuelo, Junqué & Ruano, 2011):

- Plasticidad neuronal o neuroplasticidad: Fundamento biológico de la rehabilitación neuropsicológica, es la posibilidad del sistema nervioso central (SNC) de adaptarse estructural y funcionalmente para minimizar los efectos de sus alteraciones o daños. La plasticidad neuronal es clave en el desarrollo (por ejemplo, creación de nuevos circuitos neuronales), pero también tras el daño cerebral, permitiendo la remodelación funcional, base de la recuperación clínica. Aunque el SNC es capaz de activar por sí mismo procesos neuroplásticos, lo hace de forma limitada, siendo favorable la estimulación y modulación, es decir, la rehabilitación neuropsicológica. Los mecanismos subyacentes a la neuroplasticidad son (Sohlberg & Mateer, 2001; en Bruna, Roig, Puyuelo, Junqué & Ruano, 2011):
    - DIASQUISIS: Afectación funcional en áreas corticales alejadas de la lesionada pues, pese a la distancia, están neuronalmente conectadas.

  - REORGANIZACIÓN FUNCIONAL: Uso de circuitos neuronales diferentes a los habituales para una determinada función cognitiva, permitiendo que esta sea posible, aunque de manera distinta.
  - MODIFICACIÓN DE LA CONECTIVIDAD SINÁPTICA: Las neuronas no dañadas pueden generar nuevas dendritas para recibir información de otra neurona a la que, en principio, no estaban conectadas.
  - INFLUENCIAS DE LOS CIRCUITOS NEURONALES: La conectividad de circuitos que no estaban totalmente conectados puede aumentar mediante la reestructuración de inputs sensoriales.
  - IMPACTO EN LAS CONEXIONES INTERHEMISFÉRICAS: El daño en un hemisferio altera el funcionamiento cerebral global.

- Reserva cognitiva: Hipótesis que sostiene que la inteligencia innata y la experiencia vital proporcionan una "reserva" que permite que unas personas toleren mejor que otras los cambios cerebrales patológicos (Sánchez y Rodríguez, 2004; en Bruna, Roig, Puyuelo, Junqué & Ruano, 2011). Como se ha visto en el presente trabajo, de hecho, la reserva cognitiva (nivel educativo, inteligencia premórbida) está aceptada como factor protector frente al avance de la EA, pues explicaría por qué ante un grado similar de afectación histopatológica, el grado de deterioro cognitivo manifiesto puede variar (Carnero-Pardo, 2000; en Bruna, Roig, Puyuelo, Junqué & Ruano, 2011).

La rehabilitación neuropsicológica puede orientarse de tres formas distintas, que en ocasiones pueden combinarse entre sí: restauración y reentrenamiento de la función dañada, compensación de la función dañada (modificación del entorno, ayudas externas, etc.) y optimización de funciones residuales. Sea como fuere, hay cierto consenso en la adopción de una perspectiva transdisciplinaria y múltiple, colaborando el neuropsicólogo o neuropsicóloga con distintos tipos de profesionales (médicos, logopedas, enfermeros/as, fisioterapeutas, etc.).

Algunas terapias de rehabilitación neuropsicológica comúnmente empleadas en la EA son (Bruna, Roig, Puyuelo, Junqué & Ruano, 2011; PWC, 2013; Caja López, 2010):

- Terapia de orientación a la realidad: (OR) Trata de mejorar la orientación temporal, espacial, biográfica y social, y las habilidades de los y las pacientes mediante actividades cognitivas de interacción social y pistas de memoria. Se ha documentado cierta eficacia sobre la cognición, aunque no con certeza.
- Terapia de reminiscencia: Trabajo normalmente en grupo con hechos pasados, orientada a mejorar fundamentalmente la memoria episódica. Los resultados son esperanzadores pero no se ha documentado con certeza su eficacia.
- Estimulación cognitiva: Especialmente empleada en las primeras fases de la enfermedad, se basa en entrenar diversas funciones cognitivas, concebidas como un todo (memoria, atención, lenguaje…). Incluye "la reminiscencia, la estimulación sensorial, el reconocimiento de personas y del entorno con la ayuda de objetos, actividades numéricas y de desarrollo de lenguaje, la OR, actividad física u otras actividades que impliquen el uso de las funciones cognitivas" (Bruna, Roig, Puyuelo, Junqué & Ruano, 2011, p.311). Los resultados son alentadores pero su eficacia no está completamente probada. Es lo que se tratará de hacer en este trabajo mediante una revisión bibliográfica, aunque no sistemática: se pretende obtener indicios de su eficacia.

Asimismo, hay otros métodos de rehabilitación novedosos que parecen alentadores, como la estimulación magnética transcraneal (TMS), técnica neurofisiológica que permite modular la actividad cerebral (inhibir o excitar) mediante un campo magnético que induce, de forma no invasiva, una corriente eléctrica en el cerebro (Muñoz Marrón, n.d.). Parece ser una técnica prometedora por estimular la neuroplasticidad, especialmente en grupos de riesgo o en pacientes en estados iniciales de la enfermedad. Aún en investigación, los resultados son alentadores.

Cabe mencionar también el uso de las TIC para la adaptación del entorno de los y las pacientes, mediante inteligencia ambiental como, por ejemplo, la domótica (Arroyo-Anlló, Díaz-Marta, & Chamorro Sánchez, 2012).

Otro tipo de terapias no farmacológicas, que no pueden incluirse bajo el término rehabilitación neuropsicológica, y se han empleado en la EA son, por ejemplo, la acupuntura, las modificaciones en la dieta y la fisioterapia.

Por último, es importante reseñar que las terapias no farmacológicas no sustituyen al tratamiento farmacológico, recomendándose su aplicación conjunta (PWC, 2013).

4. EA y estimulación cognitiva

Como se ha explicado, la estimulación cognitiva es un tipo de enfoque dentro de la rehabilitación neuropsicológica orientado al entrenamiento de diversas funciones cognitivas, tanto deterioradas, como preservadas. Su uso en EA está, en general, aceptado y recomendado, especialmente en fases leves de la enfermedad o en casos de deterioro cognitivo leve con pronóstico de evolución a EA, si bien no está cubierto por el sistema público de salud, algo que se reclama desde las asociaciones de Alzheimer (PWC, 2013; Caja López, 2010). Se ha mostrado que puede ser eficaz en EA leve a moderada para mantener la función cognitiva, funcionalidad y calidad de vida, aunque el efecto atribuible a la propia estimulación no está claramente determinado. Esto es lo que recoge una de las principales guías de práctica clínica en el Estado Español (Caja López, 2010) que, por otra parte, está pendiente de actualización.

Un ejemplo de programa de estimulación cognitiva para EA y otras demencias es el Programa de Actuación cognitiva Integral en Demencias PACID (García Meilán & Carro Ramos, 2011) que se trata de un programa grupal que estimula percepción y atención (estimulación sensorial), aprendizaje y memoria, pensamiento y lenguaje, y memoria autobiográfica, combinándolo con el abordaje de la motivación y emoción positiva, técnicas de relajación, y respiración y terapia aeróbica para oxigenar el SNC.

ÁREA	CONTENIDO	ACTIVIDAD, PROCEDIMIENTO, MEDIOS, ...	TIEMPO
	* Motivación y emoción positiva	* Presentación del tema; Evaluación inicial de los conocimientos sobre el tema. Resaltar el control de los pacientes.	5 mn.
Respiración	* Respiración	* Entrenamiento en resistencia aeróbica.	5 mn.
Percepción Atención	* Activación	* Estimulación multisensorial	10 mn.
Aprendizaje memoria	* Reconocimie.	* Reconociento de nombres de personajes	20 mn.
Pensamiento Lenguaje	* Vocabulario	* Recuperar nombres de parentescos	10 mn.
Reminiscencia Relajación	* Orientación	* Contar quién es, dónde está, eventos familiareS	10 mn.

Figura 8. Estructura y secuencia de una sesión prototípica (García Meilán & Carro Ramos, 2011, p.22)

Atendiendo a algunos estudios experimentales recientes, que cumplen con los criterios descritos en el apartado de metodología, encontramos que los programas multimodales de estimulación cognitiva parecen enlentecer significativamente el avance del deterioro cognitivo, así como reducir los síntomas conductuales (Fernández Calvo, Contador Castillo, Serna, Menezes de Lucena, & Ramos Campos, 2010). Una terapia de estimulación cognitiva completa parece contribuir a una mejora sustancial de pacientes de EA en fase leve a moderada tanto en los indicadores de deterioro cognitivo como de calidad de vida, frente a controles, que no experimentan mejoría sino un aumento en la progresión del deterioro cognitivo (Miranda-Castillo, Mascayano Tapia, Roa Herrera, Maray Ghigliotto, & Serraino Guerra, 2013). Un estudio que midió los efectos de la estimulación cognitiva tras doce meses, mostró asimismo un menor deterioro cognitivo entre los sujetos experimentales que entre los controles (Trebbastoni et al., 2018). La estimulación en formato individual parece más efectiva que la grupal (Fernández Calvo et al., 2010). Otro estudio muestra que la estimulación cognitiva en pacientes con EA en fase leve puede incrementar significativamente la plasticidad cognitiva frente a aquellos no tratados, especialmente en las áreas de memoria viso-espacial y audio-verbal, y en fluidez verbal (Zamarrón Cassinello, Tárraga Mestre, & Fernández-Ballesteros, 2008).

Atendiendo a revisiones sistemáticas y metaanálisis, se encuentra que parece haber una eficacia, al menos sobre la calidad de vida, de la estimulación cognitiva. No obstante, se da gran heterogeneidad metodológica, lo cual dificulta una comprobación definitiva (Orejarena-Ballestas, Quiñonez-Pérez, & Marín-Gutiérrez, 2017). Los

principales beneficios de la estimulación cognitiva reportados por revisiones sistemáticas son sobre actividades de la vida diaria, funcionamiento cognitivo y estado emocional (Matilla-Mora, Martínez-Piédrola, & Fernández Huete, 2016), lo que repercute positivamente en la calidad de vida de los y las pacientes de EA. La estimulación cognitiva parece resultar beneficiosa de forma también grupal y en coadministración con otro tipo de terapias como la relajación, reportándose beneficios no sólo para el o la paciente, sino también para el o la cuidadora principal. En combinación con ejercicios motores, la estimulación cognitiva parece ser beneficiosa para el desempeño de los y las enfermas en actividades de la vida diaria (Olazarán et al., 2010). Gracias al avance de las TIC, las posibilidades de estimulación cognitiva aumentan, proponiéndose intervenciones por ordenador o tablet que parecen resultar efectivas (González Vallejo, 2016).

No obstante, cabe tener en cuenta que las publicaciones consultadas refieren limitaciones que implican que los resultados y conclusiones aquí expuestos no sean completamente concluyentes. De hecho, la mayoría de publicaciones consultadas recalcan la necesidad o, al menos, pertinencia, de aumentar la investigación científica en torno a la eficacia de la estimulación cognitiva y otras terapias no farmacológicas en la EA.

5. Conclusiones y orientaciones para la práctica clínica

Tras el trabajo realizado se puede decir que los objetivos planteados inicialmente se han visto conseguidos: a lo largo de treinta páginas se ha integrado numerosa bibliografía, consiguiéndose un conocimiento amplio de la EA en todos sus aspectos. Asimismo se ha logrado detectar cierta eficacia de la estimulación cognitiva, si bien no ha sido con el grado de certeza deseado, por lo que este objetivo se ve menos satisfecho que el primero. No obstante, el objetivo fundamental de este trabajo, que no es guiar la futura práctica clínica, se ha visto cumplido.

Respecto a las hipótesis inicialmente planteadas, la primera de ellas se ve claramente confirmada: la EA precisa de un abordaje multidisciplinar, atendiendo a aspectos bioquímicos, anatómicos, psico-conductuales y funcionales para su diagnóstico

y tratamiento, para el cual resultan asimismo relevantes aspectos psicosociales: el entorno y el estado de ánimo e implicación de familia y/o cuidadores parece determinante. No podemos olvidar que el deterioro cognitivo no ocurre de forma fragmentada, sino global, afectando y siendo a su vez afectado por aspectos emocionales y sociales.

En cuanto a los tratamientos no farmacológicos, se pone énfasis en la rehabilitación neuropsicológica y, concretamente, en la estimulación cognitiva, encontrándose una evidencia suficiente (aunque no total) que orienta la práctica clínica hacia el diseño de intervenciones neuropsicológicas que incluyan programas de estimulación cognitiva en pacientes de EA, especialmente en fases leves.

Parece que la reserva cognitiva y la inteligencia premórbida son factores protectores (cuando son altas) o de riesgo, por lo que resulta razonable tratar de frenar el deterioro cognitivo, ralentizarlo, aprovechando estos aspectos y potenciando las capacidades menos deterioradas. Es probable que, a mayor reserva cognitiva y cociente intelectual, mayor eficacia de la estimulación cognitiva y la rehabilitación neuropsicológica en general, aunque ya de por sí el declive cognitivo será más lento en estos pacientes.

Atendiendo a aspectos emocionales y sociales, tal vez la estimulación cognitiva sea beneficiosa en fases leves o prodrómicas de la EA, retrasando la institucionalización de los y las pacientes, que suele conllevar estados depresivos y apáticos que aceleran el declive y aumentan la propensión a otras patologías asociadas.

6. Limitaciones y prospectiva

La principal limitación del presente estudio es su carácter no sistemático, algo que abre la puerta a futuras investigaciones que, con mayor certeza, puedan corroborar las conclusiones aquí deducidas. Un metaanálisis o una revisión sistemática serían pertinentes para unas conclusiones con mayor certeza.

La EA se trata de un gran reto para muchas disciplinas (medicina, neuropsicología, etc.). Es por ello que se observa una gran cantidad de publicaciones

anuales sobre la misma, de muy diverso origen científico. Más investigaciones empíricas son necesarias, desde todas las ramas, a fin de lograr un mejor manejo de la enfermedad, una mayor prevención o, incluso, una curación.

Con el marco teórico y estado de la cuestión logrados, abro la puerta a una futura investigación experimental sobre la eficacia de la estimulación cognitiva en la EA, sería un interesante reto a asumir para la autora del presente trabajo, tal vez de cara a un futuro trabajo de fin de máster en Neuropsicología. Sea o no posible, considero que la realización del presente trabajo será de gran utilidad para orientar mi práctica clínica con pacientes de EA.

7. Biliografía:

AEG. (1999). Mini-mental State Examination. Asociación Española de Geriatría. Retrieved from http://www.neuropsicol.org/Protocol/mmse30.pdf

APA. (2013). *Guía de consulta DSM-5 TM*. (APA, Ed.). Arlington: APA. Retrieved from http://www.psicoaragon.es/wp-content/uploads/2017/06/DSM-5.pdf

Arroyo-Anlló, E. M., Díaz-Marta, J. P., & Chamorro Sánchez, J. (2012). Técnicas de rehabilitación neuropsicológica en demencias: hacia la ciber-rehabilitación neuropsicológica. *Pensamiento Psicológico*, *10*(1), 107–127. Retrieved from http://www.scielo.org.co/pdf/pepsi/v10n1/v10n1a08.pdf

Bobenrieth Astete, M. A. (2002). Normas para revisión de artículos originales en Ciencias de la Salud. *Revista Internacional de Psicología Clínica Y de La Salud*, *2*(3), 509–523. Retrieved from http://www.redalyc.org/pdf/337/33720309.pdf

Borenstein, A. R., & Mortimer, J. A. (2016). *Alzheimer's disease : life course perspectives on risk reduction*. New York: Elselvier Academic Press.

Bruna, O., Roig, T., Puyuelo, M., Junqué, C., & Ruano, Á. (2011). *Rehabilitación neropsicológica : intervención y práctica clínica*. (Elsevier/Masson, Ed.). Barcelona: Elsevier/Masson.

Caja López, C. (coord.). (2010). *Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a*

las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación. Retrieved from http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_484_Alzheimer_AIAQS_compl.pdf

Castagnola, G., & Manes, F. (2008). Diagnóstico diferencial de las demencias en la práctica clínica. *Actia Psiquiátrica Y Psicológica de America Latina*, *54*(4), 236–249. Retrieved from http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=61193

CEAFA. (2018). Alzheimer. Retrieved May 7, 2018, from https://www.ceafa.es/es/el-alzheimer

Chapa Dávila, J. (2017). Neuroimagen en Enfermedades Neurodegenerativas – Medicina y Salud Pública. Retrieved May 30, 2018, from http://www.medicinaysaludpublica.com/neuroimagen-en-enfermedades-neurodegenerativas/

Comesaña, A., & Maecela, G. (2009). Evaluacion neuropsicologica en la enfermedad de Alzheimer: memoria episódica y semántica. *Cuad Neuropsicol*, *3*(2), 199–223. Retrieved from http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-41232009000200006

Criado Gutiérrez, J. M., & García Meilán, J. J. (2017). *Enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas; aspectos psicosociales.* Barcelona: Elsevier Health Sciences Spain .

Dean, R. S., Noggle, C. A., & (eds.). (2013). *The neuropsychology of psychopathology*. Berlín: Springer Pub. Co.

Equipo docente de Técnicas de documentación para la investigación UOC. (2016). Wiki de la asignatura Técnicas de documentación para la investigación (Main.WebHome) - XWiki. Retrieved May 23, 2018, from http://cv.uoc.edu/webapps/xwiki/wiki/mat80537es152

Farooqui, A. A. (2017). *Neurochemical aspects of Alzheimer's disease : risk factors, pathogenesis, biomarkers, and potential treatment strategies*. New York: Elsevier

Academic Press.

Fernández Calvo, B., Contador Castillo, I., Serna, A., Menezes de Lucena, V., & Ramos Campos, F. (2010). El efecto del formato de intervención individual o grupal en la estimulación cognitivade pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Revista de Psicopatología Y Psicología Clínica*, *15*(2). https://doi.org/10.5944/rppc.vol.15.num.2.2010.4090

García Meilán, J. J. & Carro Ramos, J. (2011). *Programa de Actuación cognitiva Integral en Demencias (PACID)*. Madrid: IMSERSO. Retrieved from http://www.crealzheimer.es/InterPresent1/groups/imserso/documents/binario/guia_pacid_web.pdf

Giró Miranda, J. (coord. . (2004). *Envejecimiento y sociedad : una perspectiva pluridisciplinar*. Logroño: Universidad de La Rioja, Servicio de Publicaciones.

González Vallejo, E. (2016). Estimulación cognitiva asistida con dispositivos tablet en demencia: revisión bibliográfica. *Revista Electrónica de Terapia Ocupacional Galicia, TOG*, *23*(3). Retrieved from https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5536326.pdf%0Ahttps://dialnet.unirioja.es/servlet/extart?codigo=5536326

Guirao Goris, J. A. (2015). Utilidad y tipos de revisión de literatura. *Ene*, *9*(2). https://doi.org/10.4321/S1988-348X2015000200002

Gutiérrez, A. (2017). Envejecimiento Cerebral: ¿Un proceso irreversible? Retrieved from http://www.encuentrosenlabiologia.es/2017/01/envejecimiento-cerebral-un-proceso-irreversible/

Il Sole 24 Ore. (2005). Alzheimer: guarda la fotogallery - Salute 24. Retrieved May 30, 2018, from http://salute24.ilsole24ore.com/articles/8766?refresh_ce=1

Lanfranco G, R., Manríquez-Navarro, P., Avello G, L., & Canales-Johnson, A. (2012). Evaluación de la enfermedad de Alzheimer en etapa temprana: biomarcadores y pruebas neuropsicológicas. *Revista Médica de Chile*, *140*(9), 1191–1200. https://doi.org/10.4067/S0034-98872012000900014

Lubrini, G., Periáñez Morales, J. A., & Ríos-Lago, M. (2009). Estimulació cognitiva i

rehabilitació neuropsicològica. In Elena Muñoz Marrón (Ed.), *Estimulación Cognitiva*. Barcelona: FUOC.

Maccioni, R. B., Perry, G. (eds.). (2009). *Current hypotheses and research milestones in Alzheimer's disease*. Berlín: Springer.

Martínez, J., Vilches, M.C., Dueñas, R., Albert, C., Aguado, C. & Luque, R. (2002). Versión española del cuestionario de Yesavage abreviado para el despistaje de depresión en mayores de 65 años: adaptación y validación. *MEDIFAM*, *12*(10), 620-630. Retrieved from http://scielo.isciii.es/pdf/medif/v12n10/original2.pdf

Matías-Guiu Antem, J. (2016). *Envejecimiento y demencias*. (FUOC, Ed.). Barcelona: FUOC.

Matilla-Mora, R., Martínez-Piédrola, R. M., & Fernández Huete, J. (2016). Eficacia de la terapia ocupacional y otras terapias no farmacológicas en el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer. *Revista Espanola de Geriatria Y Gerontologia*. https://doi.org/10.1016/j.regg.2015.10.006

Miranda-Castillo, C., Tapia, F. M., Herrera, A. R., Ghigliotto, F. M., & Guerra, L. S. (2013). Implementación de un programa de estimulación cognitiva en personas con demencia tipo alzheimer: Un estudio piloto en chilenos de la tercera edad*. *Universitas Psychologica*, *12*(2), 445–456. https://doi.org/10.11144/Javeriana.UPSY12-2.ipec

Muñoz Marrón, E. (n.d.). *La estimulación magnética transcraneal en la rehabilitación neuropsicológica*. Barcelona: FUOC.

Niu, H., Álvarez-Álvarez, I., Guillén-Grima, F., & Aguinaga-Ontoso, I. (2017). Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología*, *32*(8), 523–532. https://doi.org/10.1016/J.NRL.2016.02.016

Olazarán, J., Reisberg, B., Clare, L., Cruz, I., Peña-Casanova, J., del Ser, T., … Muñiz, R. (2010). Nonpharmacological Therapies in Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Efficacy. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *30*(2), 161–178. https://doi.org/10.1159/000316119

Orejarena-Ballestas, M. C., Quiñonez-Pérez, A. M., & Marín-Gutiérrez, A. (2017).

Estimulación cognitiva para pacientes con trastorno neurocognitivo mayor por enfermedad de alzheimer: revisión sistemática. *Búsqueda*, *4*(19). https://doi.org/10.21892/01239813.372

Prieto Jurczynska, C., Eimil Ortiz, M., López De Silanes De Miguel, C., Llanero Luque, M., & Villarejo Galende, A. (2017). *Informe de la Fundación del Cerebro: Impacto social de la EA y otras demencias. Actualización 2017*. Madrid. Retrieved from http://www.fundaciondelcerebro.es/docs/IS_EA_y_otras_demencias.pdf

PWC. (2013). *Estado del Arte de la EA en España*. Madrid: PWC. Retrieved from https://www.ceafa.es/files/2014/06/estado_del_arte-2.pdf

Rivera, M. M., González, M. M., Catalayud, M., & Piñeira, P. P. (2008). Biomarcadores para la Enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas. *Archivos de Medicina*, *4*(3). Retrieved from http://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/biomarcadores-para-la-enfermedad-de-alzheimer-y-otras-demencias-degenerativas.php?aid=1097

Rosselli, M., & Ardila, A. (2010). La detección temprana de las demencias desde la perspectiva neuropsicológica Early detection of dementia a neuropsychological perspective. *Acta Neurol Colomb Suplemento*, *263*(31). Retrieved from http://acnweb.org/acta/acta_2010_26_Supl3_1_59-68.pdf

Sabán Ruiz, J., & Sánchez Sánchez, O. (2000). *Implicaciones vasculares en la historia natural de la enfermedad de Alzheimer.* Madrid: Ediciones Díaz de Santos.

Sarasa Barrio, M. (2014). *Anatomía de la Enfermedad de Alzheimer*. Zaragoza: Real Academia de Medicina. Retrieved from http://www.ramz.es/WebRAMZ/archivos/Discurso SARASA.pdf

Trebbastoni, A., Imbriano, L., Podda, L., Rendace, L., Sacchetti, M. L., Campanelli, A., … de Lena, C. (2018). Cognitive Training in Patients with Alzheimer's Disease: Findings of a 12-month Randomized Controlled Trial. *Current Alzheimer Research*, *15*(5), 452–461. https://doi.org/10.2174/1567205014666171113105044

Tuneu, L., Rojas, M., Sardans, M., Paredes, E., & Gaona, A. (2005). *GUÍA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO DE LOS PACIENTES CON*

ALZHEIMER. Granada: Universidad de Granada. Retrieved from http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA_ALZHEIMER.pdf

UFM. (2008). Enfermedad de Alzheimer. Retrieved May 29, 2018, from https://medicina.ufm.edu/eponimo/enfermedad-de-alzheimer/

Zamarrón Cassinello, M. D., Tárraga Mestre, L., & Fernández-Ballesteros, R. (2008). Plasticidad cognitiva en personas con la enfermedad de Alzheimer que reciben programas de estimulación cognitiva. *Psicothema*, *20*(3), 432–437. https://doi.org/10.1016/j.medin.2009.09.006