

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

Colegio de Ciencias Sociales y Humanidades

**Terapia de los Sentidos como Tratamiento de la Agitación en Pacientes con
la Enfermedad de Alzheimer**

Carlos Joaquín Rueda Ordoñez

Héctor Olmedo Boada, M.Ph.E., Director de Tesis

Tesis de grado presentada como requisito
para la obtención del título de Licenciado en Psicología

Quito, mayo del 2013

Universidad San Francisco de Quito

Colegio de Ciencias Sociales y Humanidades

HOJA DE APROBACIÓN DE TESIS

**Terapia de los Sentidos como Tratamiento de la Agitación en Pacientes con la
Enfermedad de Alzheimer**

Carlos Joaquín Rueda Ordoñez

Héctor Boada, M.Ph.E.
Director de la tesis

Teresa Borja, Ph.D.
Director del programa

Carmen Fernández-Salvador, Ph.D.
Decano del Colegio de
Ciencias Sociales y Humanidades

Quito, mayo del 2013

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído la Política de Propiedad Intelectual de la Universidad San Francisco de Quito y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo de investigación quedan sujetos a lo dispuesto en la Política.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo de investigación en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma: _____

Nombre: Carlos Joaquín Rueda Ordoñez

C. I.: 1716365422

Fecha: Quito, mayo del 2013

DEDICATORIA

Dedico esta investigación a todas las personas que padecen la Enfermedad de Alzheimer en el Ecuador, sus familias y sus cuidadores principales. En adición, dedico esta tesis a todos los profesionales de la salud mental del Ecuador, que se dedican a tratar enfermedades del adulto mayor. Aspiro a que mis investigaciones sobre este tópico les sean de provecho y les permita ayudar a más personas que padezcan esta enfermedad.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a la fundación TASE y sus integrantes por brindarme la oportunidad de realizar ahí mi proyecto e investigación, en especial a la Dr. Cecilia Ordoñez por su ayuda durante la intervención. Agradezco también a todos los participantes de la investigación, en especial a los del grupo experimental por aceptar y colaborar mi intervención. Finalmente quisiera agradecer a mi tutor de tesis el Dr. Héctor Olmedo y a la Dra. Teresa Borja por su apoyo en realización del trabajo, y a la co-investigadora de este estudio Sofía Ricaurte por su colaboración en la realización de esta investigación.

RESUMEN

La población de adultos mayores en Latinoamérica y el Ecuador, es cada vez mayor, por lo que enfermedades comunes a esta edad, como la enfermedad de Alzheimer están adquiriendo mayor relevancia y preocupación social. En adición, el tratamiento farmacológico sintomático de la agitación no es satisfactorio. El presente estudio propone un tratamiento llamado “terapia de los sentidos” que combina técnicas de la musicoterapia y la neuropsicología clínica (principalmente la integración verbal-sensorial y la estimulación sensorial), la cual busca reducir síntomas de agitación en pacientes con la enfermedad de Alzheimer.). La herramienta psicométrica utilizada para medir los niveles de agitación fue el “inventario de agitación de Cohen-Mansfield”. El diseño de la investigación fue experimental y longitudinal, donde se administró el tratamiento solo a un grupo experimental (n=5) y se utilizó al otro como grupo control (n=11), y los datos se recolectaron antes y después de la intervención en ambos casos. Los resultados demuestran que los índices de agitación globales no disminuyeron de manera estadísticamente significativa en su totalidad, aunque estuvieron cerca ($t = -2.61$; $p= 0.059$). sin embargo, existieron diferencias significativas (mejoría) en determinados síntomas (ítems del inventario N° 5, 12, 14, 18, 19, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29), pero no en otros (ítems del inventario N° 8, 10, 13, 20). La conclusión es que la terapia es efectiva en reducir los síntomas de agitación en pacientes con la enfermedad de Alzheimer, y aunque no se logró comprobar su eficacia en todas las conductas señaladas del inventario, si se lo logró en varias.

ABSTRACT

Elderly population in Ecuador and Latin America is growing, so common diseases related to this age, such as Alzheimer's disease are becoming more relevant and more of a social concern. In addition, the pharmacological symptomatic treatment of agitation is not satisfactory. This study suggests a treatment called "therapy of the senses" that combines techniques of Musictherapy and clinical neuropsychology (mainly verbal-sensorial integration and sensory stimulation), which seeks to reduce symptoms of agitation in patients with Alzheimer's disease). The psychometric tool used to measure the agitation levels was the "Cohen-Mansfield agitation inventory". The research design is experimental and longitudinal, where the treatment was only given to the experimental group (N = 5), but not to the control group (n = 11). The measures were collected before and after the intervention in both groups. The results show that global indexes of agitation were not significantly decreased as a whole, although were near to it ($T = -2.61$, $P = 0.059$). Moreover, there were significant differences (improvement) of certain symptoms/behaviors (items N° 5, 12, 14, 18, 19, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29), but not in others (items N° 8, 10, 13, 20). The conclusion is that the therapy is effective in reducing the symptoms of agitation in patients with Alzheimer's. However, this investigation only proves its efficacy in some symptoms.

TABLA DE CONTENIDO

Resumen.....	7
Abstract.....	8
Introducción al problema	9
Introducción	11
Antecedentes	12
El problema.....	14
Hipótesis de la Tesis.....	16
Preguntas de investigación.....	17
Contexto y marco teórico.....	17
El propósito del estudio.	18
El significado del estudio.....	19
Definición de términos.....	19
Presunciones del autor del estudio	21
Supuestos del estudio	21
Revisión de la literatura	23
Géneros de literatura incluidos en la revisión	23
Pasos en el proceso de revisión de la literatura	23
Formato de la revisión de la literatura.	24
Temas de la revision de literatura de la Enfermedad de Alzheimer:.....	24
Tema 1: Descripción de la Enfermedad	24
Tema 2: Mecanismos de Funcionamiento.....	25
Tema 3: Etiología.	32
Tema 4: Epidemiología	36
Tema 5: Diagnostico	39
Tema 6: Prevención.....	43
Tema 7: Tratamiento farmacológico.	44
Tema 8: Tratamiento no farmacológico.	47
Metodología y diseño de la investigación	54
Justificación de la metodología seleccionada	58
Herramienta de investigación utilizada.....	59
Descripción de participantes	60
Fuentes y recolección de datos	61
Análisis de datos	63
Detalles del análisis.....	63
Resultados	64
Análisis de los resultados.....	70
Importancia del estudio	73
Resumen de sesgos del autor	74
Conclusiones	76
Respuestas a las preguntas de investigación	76
Limitaciones del estudio	77
Recomendaciones para futuros estudios	77

Resumen general	79
Referencias.....	81

TABLAS Y FIGURAS

Figura 1. Incidencia de demencia en la región Andina.....	37
Figura 2. Prevalencia de demencia en la América Latina	39
Figura 3. Modelo de la investigación.....	59
Tabla 1. Tabulación inicial de los datos.....	64
Tabla 2. Diferencia neta de los índices de agitación.....	65
Figura 4. Diferencia neta de los índices de agitación	66
Tabla 3. Diferencia de la Inquietud generalizada	67
Figura 5. Medias de diferencia de los índices de agitación por grupo	68
Figura 6. Medias de diferencia de los índices de agitación por paciente.....	68

INTRODUCCIÓN AL PROBLEMA

La Enfermedad de Alzheimer es un tipo de demencia adquirida, de naturaleza crónica, degenerativa e irreversible. Su síndrome clínico se manifiesta principalmente por la presencia de un deterioro cognitivo, así como de otras funciones corticales superiores (Ortuño, 2010). Por otro lado, también existe la presencia de una sintomatología no cognitiva, que consiste principalmente en la alteración del área afectiva, comportamental, perceptiva y mental del paciente (Ortuño, 2010). Como consecuencia, a medida que este síndrome avanza, lo hace con la consecutiva “perdida de la independencia del individuo, e interfiere en su vida familiar, laboral y social” (Ortuño, 2010, p. 484). En otras palabras, la enfermedad afecta y genera sufrimiento en el paciente y en su ambiente.

La Enfermedad de Alzheimer de momento, no tiene ningún tratamiento aprobado que proporcione una cura, por lo que se considera irreversible. Sin embargo, existen varios tratamientos farmacológicos y no farmacológicos enfocados en reducir y mejorar determinada sintomatología, así como disminuir la velocidad en la que avanza la enfermedad, finalmente también es importante el área de cuidados paliativos.

El tratamiento farmacológico de la Enfermedad de Alzheimer es relativamente eficaz a corto plazo en determinados síntomas, sin embargo sus efectos son limitados (Casey, Antimisiaris, y O’Brien, 2010). Por este motivo es importante la investigación de terapias no farmacológicas como tratamiento alternativo y complementario.

La enfermedad de Alzheimer y su consecuente síndrome clínico es producto de un cuadro orgánico con base biológica, que afecta prácticamente todas las áreas de la vida psicológica del paciente, por lo que es un trastorno que no le concierne simplemente a los médicos especialistas (como se ha venido creyendo). La Enfermedad de Alzheimer entendida como un síndrome es de interés de médicos especialistas (neurólogos, psiquiatras y

neuropsiquiatras), paramédicos (fisioterapeutas, enfermeros, enfermeros geriátricos, entre otros), psicólogos clínicos y neuropsicólogos. En esta investigación nos enfocaremos en el aspecto psicológico clínico y neuropsicológico de los pacientes.

Antecedentes

La Enfermedad de Alzheimer es una enfermedad orgánica, por lo que el tratamiento clásico brindado por especialistas médicos es farmacológico y responde en específico a determinados síntomas, ya que no pretende curar la enfermedad, sino aminorar la sintomatología.

Los tratamientos no farmacológicos para la Enfermedad de Alzheimer incluyen intervenciones psicológicas, sociales, ambientales y rehabilitación neuropsicológica, las cuales, al igual que los tratamientos farmacológicos no pretenden curar la enfermedad. Los objetivos entonces son: inducir la adaptabilidad del paciente a su enfermedad, mejorar sus relaciones interpersonales; resolver sus conflictos, en las esferas emocional, social, familiar e íntima; reducir determinada sintomatología y mejorar síntomas cognitivos y motores, entre otros.

Este tipo de terapias son de especial importancia, aunque algunas no gocen de suficiente validación empírica y consecuente difusión internacional, pero existe un creciente interés en las mismas debido a la limitada eficacia del tratamiento farmacológico. A nivel mundial, la mayoría de la investigación se dedica a encontrar curas médicas para la Enfermedad de Alzheimer, y no en mejorar los síntomas y calidad de vida de los pacientes que ya poseen la enfermedad (Zeisel y Raia, 2000). Consecuentemente, los servicios especializados para la Enfermedad de Alzheimer y otros tipos de Demencias son exclusivamente farmacológicos y existen muy pocos servicios de cuidados paliativos,

terapias no farmacológicas y que brinden la posibilidad de internación temporal o permanente exclusivamente a pacientes con la enfermedad de Alzheimer.

En el Ecuador esto ocurre de manera similar, siendo usual que las personas que sufren la Enfermedad de Alzheimer reciben exclusivamente tratamientos farmacológicos, los cuales pueden ser brindados por médicos especialistas privados o parcialmente por servicios de atención primaria, siendo además el único método conocido de terapia para muchos pacientes, familiares e incluso médicos. Las terapias alternativas (no farmacológicas) entonces, han quedado relegadas a la práctica privada y con una oferta notablemente minúscula.

En respuesta a esta situación, y debido a la pérdida de la independencia en los pacientes con la Enfermedad de Alzheimer, existe la tendencia de crear centros de cuidado diurno, lo cual presenta varias ventajas para el paciente y sus cuidadores. Los pacientes usualmente se benefician de tiempo de esparcimiento, entretenimiento y de terapias no-farmacológicas, y sus familiares se benefician del respaldo que el brinda el centro (Donath, Winkler, Gressel, y Luttenberger, 2011), ya que muchos familiares no poseen tiempo ni conocimiento sobre la enfermedad suficiente para tomar los cuidados necesarios que un paciente de este tipo demanda.

“Trascender con Amor, Servicio y Excelencia”, conocida por las siglas TASE, es una fundación dedicada al cuidado exclusivo de pacientes con la Enfermedad de Alzheimer, donde se trabaja las áreas cognitiva, motriz y afectiva de los pacientes. Esta fundación ha abierto las puertas a estudiantes de la USFQ para realizar investigaciones respecto a tratamientos en la enfermedad de Alzheimer, lo cual es sumamente positivo.

En conclusión, en este aspecto la “Terapia de los Sentidos”, nace en respuesta como un tratamiento no-farmacológico y de aplicación sencilla del cual se pueden beneficiar ampliamente los profesionales dedicados al manejo de pacientes con la Enfermedad de Alzheimer

El problema

La terapia propuesta en esta investigación, responde a varias problemáticas las cuales pueden ser resumidas en factores demográficos, económicos, culturales y médicos.

En el Ecuador, “se puede entender el proceso de envejecimiento a *nivel de todo el país* en términos de procesos demográficos y epidemiológicos. Más relevante en este contexto es la transformación sistemática del Ecuador, de un país dominado por una población joven a un país en las etapas iniciales de envejecimiento. A través de esta transformación, un número y una proporción cada vez mayor de ecuatorianos se ubicarán en la población de adultos mayores en las próximas décadas, y sufrirán de enfermedades y condiciones de salud características de esa población” (Freire et al., 2010, p. 250-251) Este envejecimiento del país, representa un problema y un desafío para el cual los profesionales de la salud deberíamos estar preparados, y es precisamente por este motivo que las investigaciones en cuanto a las enfermedades comunes en la vejez deberían ganar especial relevancia.

La segunda causa, es la situación socio-económica de los ancianos en el Ecuador. Como es conocido por todos los ecuatorianos, nuestra sociedad sufre una profunda desigualdad económica, la cual, lógicamente afecta también a los adultos mayores. Esto se expresa en la desigualdad de ingreso y acceso a los servicios de la salud (Freire et al., 2010.). Por este motivo se necesita capacitar ampliamente a los profesionales de la salud en tratamientos alternativos que sean prácticos, efectivos y de bajo costo.

Existen factores culturales que pueden resultar contraproducentes en el tratamiento de enfermos de Alzheimer. En primer lugar, existe un desconocimiento generalizado de la existencia de terapias no farmacológicas, lo cual es en parte justificado por la escasa investigación al respecto. En segundo lugar, se suele cuestionar la validez de este tipo de terapias, por lo que es necesario mayor cantidad de estudios que validen determinadas terapias en una muestra de ecuatorianos.

La tercera causa, radica en que si bien terapia farmacológica etiológica es un componente sumamente importante en el tratamiento de pacientes con la Enfermedad de Alzheimer, y el psicólogo debe apoyar el consumo de medicamentos de este tipo (como los inhibidores de la acetilcolinesterasa, antagonista de los receptores NMDA del glutamato, nootrópicos y otros) los cuales hayan sido recetados por determinado médico. Sin embargo, existen puntuales tratamientos farmacológicos que pueden ser reemplazados por otro tipo de terapias (con aprobación médica). Por ejemplo, se puede evitar la administración crónica de benzodiacepinas y antipsicóticos atípicos (los cuales producen un amplio espectro de efectos secundarios) como tratamiento de la agitación, siempre y cuando no existan síntomas psicóticos. En esta materia, Manepalli, Desai, y Sharma (2009) establecieron que “aunque las terapias anti-demencia pueden enlentecer la progresión de la enfermedad, la farmacoterapia para los síntomas conductuales y afectivos concomitantes, usualmente no es satisfactoria y puede conllevar riesgos y efectos secundarios potencialmente peligrosos” (p. 39). Por lo que podemos darnos cuenta de que esta problemática ya ha sido notada por otros profesionales de la salud del campo de la psiquiatría. Este aspecto también hace referencia a la problemática

El Ecuador no está preparado aun para tratar exitosamente esta problemática, ya que los centros dedicados específicamente a la salud mental del adulto mayor son escasos y los métodos que se utilizan en ellos suelen ser ineficaces. En adición, la investigación respecto al

tratamiento de enfermedades mentales comunes en la vejez, como la Enfermedad de Alzheimer, que utilicen de muestra una población ecuatoriana es escasa. Por este motivo usualmente nos adherimos a parámetros occidentales norte americanos y europeos, sin tomar en cuenta las posibles diferencias trans-culturales a las que ciencias como la psicología usualmente se enfrenta. En consecuencia, se puede concluir que se necesita más investigaciones al respecto que demuestren empíricamente la eficacia de distintas terapias en muestras de ecuatorianos, utilizando instrumentos con validez, confiabilidad y resultados estadísticamente significativos, para poder generalizar las conclusiones a toda nuestra población.

El motivo por el que este estudio se enfoca específicamente en la sintomatología de agitación, es porque más del 80% de los pacientes con algún tipo de demencia (incluyendo la Enfermedad de Alzheimer) desarrollan este tipo de síntomas (Jost y Grossberg, 1996), lo cual convierte a esta sintomatología una de las de mayor relevancia en la Enfermedad de Alzheimer.

Hipótesis del Proyecto

La población del Ecuador está envejeciendo, lo cual implica que en los próximos años la población de adultos mayores será cada vez mayor. En consecuencia, al haber mayor población de adultos mayores, más casos de enfermedades típicas de esta edad se reportarán. La demencia es una de las enfermedades más comunes de la vejez, con un 0.40% de prevalencia en la población total (World Health Organization, 2012), y el Alzheimer es la forma más común de demencia, con un 70% de los casos (World Health Organization, 2012). La Enfermedad de Alzheimer se presenta usualmente en adultos mayores, por lo que se espera que se diagnostiquen más casos a futuro. La agitación es uno de los síntomas más comunes de esta enfermedad, suele empeorar con el tiempo y la

medicación suele causar mayores complicaciones que beneficios. Como solución, la Terapia de los Sentidos reduciría esta sintomatología, tomando como muestra a los pacientes de la fundación TASE.

La hipótesis se puede articular de la siguiente manera “La Terapia de los Sentidos va a disminuir los síntomas de agitación en pacientes con la Enfermedad de Alzheimer”.

Adicionalmente se podría agregar variables demográficas, ya que nos referimos a pacientes ecuatorianos que acuden al centro TASE, y que tienen un nivel socio-económico alto.

Preguntas de investigación

¿Funciona la Terapia de los Sentidos como tratamiento para reducir los síntomas de agitación en pacientes ecuatorianos con la Enfermedad de Alzheimer?, y asumiendo que funciona, ¿hasta qué punto se pueden reducir los síntomas de agitación mediante la Terapia de los Sentidos en los pacientes ecuatorianos con la Enfermedad de Alzheimer? ¿La Terapia de los Sentidos reduce más algunas conductas agitadas, en relación con otras?

La efectividad de la prueba se va a medir realizando una correlación con los niveles de agitación previos a la intervención, con los posteriores a la misma, la cual también mostraría que tanto se redujeron los síntomas, y cuales específicamente se redujeron.

Contexto y marco teórico

La Enfermedad de Alzheimer como un síndrome clínico es la causa de un cuadro neurobiológico orgánico bien establecido, sin embargo es tomado en cuenta por profesionales de la salud mental, por afectar la mayoría de las áreas intrapsíquicas e interpersonales de los pacientes. Esta enfermedad puede ser considerada por muchos profesionales de la salud, como médicos generales o especialistas, paramédicos, genetistas, neurobiólogos, neurocientíficos, psicólogos clínicos, neuropsicólogos y más. En esta investigación, el

problema es tratado desde el punto de vista de la psicología clínica actual y en menor medida de la neuropsicología cognitiva y neurobiología.

En primer lugar, el marco teórico utilizado para entender el problema inicialmente es el de la neurobiología para comprender el funcionamiento biológico de la enfermedad, después para comprender su síndrome clínico la neuropsicología y finalmente la psicología clínica para entender el síndrome como conjunto y su impacto sobre las áreas íntima, afectiva, familiar y laboral del paciente.

En segundo lugar, el marco teórico utilizado para el tratamiento propuesto es diverso e incluye terapias sociales, terapias ambientales, terapias sensoriales (como la de la musicoterapia), terapias de estimulación afectivas, terapias motrices, entre otras. En menor medida se utilizó un marco teórico correspondiente a la psicología clínica y a la neuropsicología.

El propósito del estudio

La Terapia de los Sentidos fue diseñada con el objetivo y propósito principal de reducir síntomas de agitación en pacientes ecuatorianos y latinoamericanos con la Enfermedad de Alzheimer, aunque posiblemente afecte positivamente otra sintomatología de la enfermedad, como la memoria retrospectiva y el área afectiva en general.

Esta terapia, tal y como esta propuesta en este estudio no ha tenido validación previa. Sin embargo, algunos de los componentes que la conforman, como la musicoterapia posee una sólida literatura al respecto, que demuestra su eficacia en reducir los síntomas de agitación a corto plazo en pacientes con la Enfermedad de Alzheimer (Nugent, 2002). Por lo tanto, esperamos que los síntomas de agitación reduzcan con la intervención terapéutica. En otras palabras, se desea comprobar si esta terapia es o no efectiva en reducir esta sintomatología específica.

El significado del estudio

Esta investigación es de gran relevancia para la sociedad Ecuatoriana, en específico para los adultos mayores con la Enfermedad de Alzheimer u otros tipos de demencias con síntomas de agitación, los cuales se pueden beneficiar de esta terapia, y por su puesto para los profesionales de la salud/salud mental y campos relacionados (como enfermeros y médicos geriátricos, fisioterapeutas, neuropsicólogos, médicos psiquiatras, médicos neurólogos, psicólogos clínicos y más) que trabajan con este tipo de pacientes, ya que pueden implementar esta terapia como parte del tratamiento no-farmacológico de las conductas agitadas.

La Terapia de los Sentidos propuesta en este estudio es única, ya que fue diseñada exclusivamente para este proyecto. Sin embargo, es importante señalar que está basada en una recopilación de terapias ya existentes, como la musicoterapia. Por otro lado, las sesiones de terapia fueron personalizadas por nosotros según las necesidades de los pacientes, lo cual les brinda originalidad.

Definición de términos

Adulto Mayor, Anciano: Se refiere a las personas mayores de 65 años

Agitación: La definición de agitación para esta investigación, en afán de conservar validez, es tomada del manual del “Inventario de Agitación Cohen-Mansfield”, y la define como “cualquier actividad motora, verbal y vocal que resulta apropiada y no es juzgada por un observador externo, pero que responde a las necesidades o confusión del individuo agitado” (Cohen-Mansfield, 1990, p. 2). En adición, “los comportamientos agitados son siempre inapropiados socialmente y pueden ser manifestados de tres maneras: comportamientos abusivos con el resto o uno mismo, comportamientos apropiados utilizados en una frecuencia

inapropiada, y comportamientos apropiados en determinadas situaciones que son utilizados en otras donde se consideran inapropiados” (Cohen-Mansfield, 1990, p. 2). Finalmente, los autores aclaran que la “agitación no es un término diagnóstico, y se refiere a un conjunto de síntomas producto de una condición subyacente” (Cohen-Mansfield, 1990, p. 2).

Demencia: Síndrome adquirido que puede ser o no reversible (lo más común es que no lo sea), usualmente progresa de manera crónica y afecta a las funciones cognitivas del paciente (Ortuño, 2010). Es importante tener en claro que la Enfermedad de Alzheimer es un tipo específico de demencia con cuadro clínico y biológico diferenciado de otros tipos de demencia.

Signos: "Atributos concurrentes y objetivos, características presente en un momento dado entre las que se recogen todo tipo de conducta de interés clínico, susceptibles de observación sistemática, de análisis y de medida a través de técnicas o escalas" (Ortuño, 2010, p.5).

Síndrome: Complejo de síntomas y signos (Ortuño, 2010).

Síntoma: Usualmente se entiende como: fenómenos referidos subjetivamente por el paciente los cuales no pueden siempre pueden ser medidos u observados (Ortuño, 2010). En esta investigación nos referimos como síntomas también a los signos.

Presunciones del autor del estudio

Las presunciones de este estudio en primer lugar es que si va a generar una reducción de los síntomas de agitación, al menos de algunos, y que además va a mejorar otro tipo de sintomatología.

Es probable que los participantes se muestren reacios a colaborar al comienzo, o durante todo el tratamiento, lo cual dificultaría el proceso, y esto podría deberse en parte a la misma sintomatología de agitación, que les dificulta concentrarse en realizar actividades, mantenerse sentados en un mismo sitio, etc. Otra posibilidad es que los participantes muestren una mala actitud debido a la diferencia de edad, ya que no represento una figura de autoridad y confianza, por lo que les puede resultar incongruente seguir mis instrucciones.

Posiblemente los terapeutas de TASE al responder en la escala de agitación Cohen-Mansfield, muestren conductas de defensa brindando respuestas más positivas, o falta de concentración por la duración de la evaluación. Sin embargo, considero que la escala va a ser válida y que se va a aplicar bien en la muestra de participantes ecuatorianos.

Supuestos del estudio

Los resultados de esta investigación son de gran relevancia para los pacientes con la Enfermedad de Alzheimer y para los profesionales de la salud dedicados al tratamiento de estos pacientes, en especial para los ecuatorianos, ya que estos conforman la muestra. Los resultados incluso podrían ser de importancia para la implementación de políticas de salud pública para adultos mayores, esto porque la terapia de los sentidos tiene una aplicación sencilla y económica, por lo que se podría entrenar a especialistas para realizar esta labor en la población con Enfermedad de Alzheimer y posiblemente otras demencias que presenten síntomas de agitación.

A continuación, se encuentra la Revisión de la Literatura dividida en cuatro partes. Seguida de la explicación de la metodología de investigación aplicada, el análisis de datos encontrados, las conclusiones y discusión.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

Géneros de literatura incluidos en la revisión

Fuentes.

Principalmente, la información provendrá de revistas indexadas (*peer review journals*) de los campos de la psicología clínica, psiquiatría, medicina, biología, neuropsicología, entre otros. También proviene de libros de especialidades de la psicología, psiquiatría y biología, y se utilizó reportes de la Organización Mundial de la Salud.

Pasos en el proceso de revisión de la literatura.

La investigación se realizó principalmente en internet, buscando en bases de datos académicas. Esto se pudo realizar en la página web de la USFQ, en la sección de recursos electrónicos de la biblioteca. Algunas de las bases de datos utilizadas son EBSCO, JSTOR, y PROQUEST. La mayoría de la búsqueda se realizó en inglés, utilizando palabras clave en distintas combinaciones como: *Musictherapy, Alzheimer, Agitation, Sensory Estimulation, Agitation*, entre otras, las cuales pudieron estar ordenadas para la búsqueda como: *Musictherapy + Alzheimer, Agitation n2 Alzheimer, Sensory Estimulation in Alzheimer's Disease* u otras formas. A medida que la investigación avanzó, comencé a buscar paralelamente publicaciones de autores específicos y a pedir sugerencias de fuentes a profesores y compañeros. Por otro lado, se utilizó como fuente una entrevista con Cecilia Ordoñez, directora de TASE. Finalmente se utilizó libros de texto especializados de psicología, psiquiatría, medicina y neuropsicología.

Formato de la revisión de la literatura.

La revisión se va a realizar por temas, los cuales se van a enfocar tratar aspectos específicos de la Enfermedad de Alzheimer y su tratamiento. Cada tema podrá incluir varios subtemas los cuales pueden resaltar aspectos más específicos del tema o etapas del mismo.

Temas de la revision de literatura de la Enfermedad de Alzheimer

Tema 1: Descripción de la Enfermedad de Alzheimer

Concepto

La Enfermedad de Alzheimer es un tipo de Demencia adquirida, de naturaleza crónica, degenerativa e irreversible. Su síndrome clínico se manifiesta principalmente por la presencia de un deterioro cognitivo, así como de otras funciones corticales superiores (Ortuño, 2010)

Sintomatología

Los síntomas pueden dividirse en cognitivos y no cognitivos. Los cognitivos son los más comunes y denotativos de la enfermedad, y responden como síntomas primarios del proceso orgánico. Por su parte los síntomas no cognitivos, suelen ser más comunes en etapas moderadas y severas de la enfermedad y no siempre están presentes en la conformación del síndrome clínico, además pueden ser variados (Ortuño, 2010).

Los síntomas cognitivos comunes suelen ser, “la pérdida de memoria (amnesia), deterioro del lenguaje, dificultad para nombrar objetos (anomia), dificultad para comprender o emitir el lenguaje (afasia), pérdida de destreza motora, con incapacidad para imitar posiciones de las manos, caminar o vestirse (apraxia), deterioro de la capacidad de procesar la

información sensorial, con imposibilidad para el reconocimiento de estímulos o caras de los familiares (agnosias), disminución de la capacidad de juicio y en la resolución de problemas (abstracción), deterioro de la capacidad de cálculo (acalculia), deterioro de la capacidad de lectura (dislexia) y deterioro de la capacidad de escritura (agrafia)” (Ortuño, 2010, p. 484)

Los síntomas no cognitivos más comunes suelen ser “trastornos del pensamiento y la percepción, alucinaciones, delirios o falsos reconocimientos, trastornos de la afectividad (depresivos como tristeza, apatía, anhedonia o de tipo mani-forme como la moria (comportamiento eufórico constante), afectividad inapropiada o desinhibición), alteraciones del comportamiento, cambios o radicalización de la personalidad, agresividad y vagabundeo, trastornos del sueño (insomnio) y otros” (Ortuño, 2010, p. 484).

Adicionalmente, es relevante entender la sintomatología descrita desde un enfoque categórico validado, como son los manuales de diagnóstico. Este tema se va a tratar más adelante en la sección de “Diagnostico”.

Tema 2: Mecanismos de Funcionamiento de la Enfermedad

Existen varias teorías bioquímicas que pretenden explicar el funcionamiento de la Enfermedad de Alzheimer, dentro de las cuales resaltan tres: La hipótesis colinérgica que supone una degeneración de las neuronas colinérgicas, la hipótesis amiloides que consiste en la formación de placas amiloides formadas por beta-amiloides las cuales causan la muerte celular y la teoría de las proteínas Tau, que consiste en la descomposición de las proteínas Tau que estabilizan los microtúbulos, causando la desintegración de los mismos.

Adicionalmente, existe una teoría sobre los cambios de los isoterpenoides en la Enfermedad de Alzheimer, la cual señala una disfunción en la vía metabólica de los hidrocarburos terpenoides.

Hipótesis colinérgica:

La acetilcolina es uno de los neurotransmisores más importantes del sistema nervioso central, y está implicado en el movimiento muscular, aprendizaje, formación de determinados tipos de memoria, y otras funciones (Carlson, 2007). La distribución de axones y botones terminales de las neuronas colinérgicas es amplia en el SNC, y se señalan "tres sistemas de especial relevancia para la neurociencia: Los originados en la región dorso lateral de la protuberancia, los del pros encéfalo basal y los del septum medial" (Carlson, 2007, p. 121).

La hipótesis colinérgica se refiere a las neuronas colinérgicas, y postula que existiría una degeneración de las neuronas colinérgicas de la región del prosencéfalo basal, lo cual causaría una neurotransmisión deficiente de acetilcolina en la corteza cerebral y otras áreas (Francis, Palmer, Snape y Wilcock, 1999), manifestándose con las distintas alteraciones cognitivas descritas en la Enfermedad de Alzheimer.

Esta hipótesis es la más antigua y goza de aceptación en su tiempo, ya que se realizó extensa investigación basada en este supuesto. Prueba de ello son los medicamentos más usados en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer, los Inhibidores de la Acetilcolinesterasa, que causan mayor transmisión de acetilcolina. Sin embargo, los efectos limitados de los medicamentos mencionados y la aparición de nuevas teorías explicativas que están más de acuerdo con la evidencia, han dejado a esta teoría sin apoyo. Aunque la evidencia actual no niega que la degeneración de las neuronas colinérgicas contribuyen al síndrome de la Enfermedad de Alzheimer, se refuta a la teoría colinérgica como causa, ya que esta vendría a ser más bien un efecto consecuente de la neurodegeneración (Francis et al., 1999).

Hipótesis Amiloide:

Se denomina "Amiloides" a una serie de poli péptidos relacionados estructuralmente por poseer una estructura de lámina cruzada β cuaternaria, los cuales se relacionan con otros aminoácidos y proteínas naturalmente presentes en el cuerpo humano, pero los cuales están doblados de manera distinta (Ramirez-Alvarado, Merkel y Regan, 2000). Las moléculas amiloides implicadas en la Enfermedad de Alzheimer son conocidas como "Beta- Amiloides", usualmente abreviadas como $A\beta$, y son poli péptidos con una media de aproximadamente 40 aminoácidos.

En el cerebro de una persona con la Enfermedad de Alzheimer, las moléculas amiloides extracelulares van formando placas extracelulares y "ovillos" neurofibrilares intraneuronales, los cuales están formados además por distintas estructuras proteicas y péptidas, dentro de las cuales son de especial relevancia para esta enfermedad los beta amiloides formadas por cadenas de 40 aminoácidos, siendo las más comunes y conocidas como " $A\beta_{40}$ " y en menor medida los " $A\beta_{42}$ ", que poseen dos aminoácidos extra en el borde carboxilo (Lahiri y Maloney, 2010).

Los beta amiloides son el resultado de la proteólisis de una molécula conocida como "proteína precursora amiloide". La proteína precursora amiloide, abreviada como APP por sus siglas en inglés, es una proteína integral de membrana, es decir que atraviesa completamente la capa de fosfolípidos de la membrana celular de ciertas neuronas. Las funciones precisas de esta proteína se desconocen, sin embargo se ha evidenciado que desempeña un papel importante regulando la sinapsis, reduciendo el número de sinapsis funcionales (Priller, Bauer, Mitteregger, Krebs, Kretzschmar, y Herms, 2006), produciendo fragmentos (APP_{α}) alternos con efectos nootrópicos y que promueven la neuroplasticidad (Turner,

O'Connor, Tate y Abraham, 2003) y actividad ferroxidasa, mediante exportación de moléculas de hierro (Fe^{2+}) desde el espacio intracelular (se cree que esta función se ve afectada en la Enfermedad de Alzheimer, por niveles elevados de Zinc (Zn^{2+}), los cuales inhiben la exportación de hierro) (Duce et al., 2010). Por lo tanto, es importante tener en cuenta que esta proteína desempeña funciones vitales y no-patológicas en el cerebro.

La formación de la proteína precursora amiloide (APP) responde a la sección 21q21 del cromosoma 21 (Yoshikai, Sasaki, Doh-ura, Furuya y Sakaki, 1990), por lo que no es sorpresa que la Enfermedad de Alzheimer se presente aproximadamente a los 40 años en la mayoría de personas con Síndrome de Down, una trisomía del cromosoma 21 (Nistor et al., 2007). En los seres humanos se ha observado diferentes isoformas de esta proteína, por lo que se ha evidenciado diferentes expresiones en distintos lugares del cuerpo humano, por ejemplo la APP695 es una isoforma neuronal (Matsui et al., 2007). Al parecer, la distribución de las isoformas no es aleatoria y posee un radio específico de equilibrio, por lo que alteraciones en tal equilibrio puede producir desordenes como en el caso de la Enfermedad de Alzheimer (Matsui et al., 2007).

La proteína precursora amiloide es el sustrato de una serie de enzimas proteasas (es decir que participan en la formación de proteínas) denominadas secretasas, las cuales se dividen en alfa-secretasas (α -secretasa), beta-secretasas (β -secretasas) y γ -secretasas. La mayoría de APP es escindida por las alfa-secretasas (Lahiri y Maloney, 2010). La formación de beta amiloides necesita la actividad enzimática de dos enzimas, las beta-secretasas y después de las γ -secretasas (Lahiri y Maloney, 2010).

Polímeros derivados de las beta-amilasas se unen con especificidad a neuronas excitatorias, produciendo una reducción en la expresión de sus receptores, causando

anormalidades en la morfología y densidad de la misma (Lacor, 2007). Estos polímeros se unirían probablemente a receptores priónicos celulares (PRNP por sus siglas en inglés) (Lauren, 2009), mandando señales de calcio las cuales causan la muerte programada de la célula (Abramov, Canevari y Duchen, 2004). Alteraciones en los receptores priónicos se han observado en la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y en la "enfermedad de la vaca loca" (Lauren, 2009), en las cuales interesantemente se muestran síntomas similares a la enfermedad de Alzheimer. Una hipótesis alternativa, argumenta que no son los beta-amiloides los causantes de la muerte celular y propone un mecanismo alternativo que implica a moléculas adyacentes a los beta amiloides formadas a partir del extremo amino de la proteína precursora amiloide, las cuales se unirían al receptor DR6 causando la muerte celular (Nikolaev, McLaughlin, O'Leary y Tessier-Lavigne, 2009). Es importante notar que esta última teoría no niega a la teoría amiloide, más bien agrega información de su funcionamiento.

En resumen, esta hipótesis tendría una etiología inicialmente genética, donde la expresión de la proteína precursora amiloide se ve afectada, así como el funcionamiento de las enzimas proteasas que forman los derivados de la misma, por ejemplo las beta-amilasas. En segundo lugar, las beta-amiloides u otras moléculas adyacentes a estas, formarían o no placas, las cuales se adhieren al soma de determinadas neuronas, produciendo su disfunción y finalmente muerte.

Hipótesis de las Proteínas Tau:

La hipótesis de las proteínas Tau en la Enfermedad de Alzheimer, señala que la patología de estas proteínas representaría un componente esencial en el funcionamiento de las demencias (Mudher y Lovestone, 2002). La función principal de las proteínas Tau es la de estabilizar la estructura de los microtúbulos axónicos, al promover y preservar la formación de microtúbulos por medio de moléculas de tubulina (Billingsley y Kincaid, 1997).

Las proteínas Tau son fosfoproteínas solubles, también conocidas como "proteínas asociadas a los microtúbulos", las cuales están presentes principalmente en neuronas del sistema nervioso central (SNC) y se muestran en seis isoformas distintas en el cuerpo humano, las cuales difieren en sus dominios de unión (la mitad posee tres dominios y la otra mitad cuatro), estas poseen por lo menos 30 sitios distintos reportados de fosforilación (Billingsley y Kincaid, 1997). Como se mencionó, su función es promover y preservar la estructura de los microtúbulos. Los microtúbulos son estructuras que forman parte del citoesqueleto de la célula, "estos se encuentran en el citoplasma de todas las células eucariotas. Son cilindros huecos que miden alrededor de 25 nm de diámetro, y entre 200 nm y 25 μ m de longitud" (Campbell y Reece, 2007, p.114). Su función es la de "conferir forma y soporte a la célula, y también sirven como trayectos a lo largo de los cuales pueden desplazarse los orgánulos equipados con proteínas motoras" (Campbell y Reece, 2007, p. 114). Las paredes de los microtúbulos están formadas por una proteína esférica llamada tubulina, "cada molécula de tubulina es un dímero que consta de dos subunidades polipeptídicas diferentes, alfa-tubulina y beta-tubulina. Un microtúbulo crece en longitud agregando dímeros de tubulina a sus extremos forma y soporte a la célula, y también sirven como trayectos a lo largo de los cuales pueden desplazarse los orgánulos equipados con proteínas motoras" (Campbell y Reece, 2007, p. 114).

En pacientes con la Enfermedad de Alzheimer, existe una hiper-fosforilación de estas proteínas, lo cual causa que se desintegren y acumulen formando placas (Alonso, Zaidi, Novak, Grundke-Iqbal y Iqbal, 2001), lo cual resulta en una consecuente desintegración de los microtúbulos. Este fenómeno causaría la eventual muerte de las neuronas afectadas.

Las alteraciones de las proteínas Tau se conocen como "Taupatias" y son la base de varias enfermedades neurodegenerativas de las cuales la Enfermedad de Alzheimer es parte (Rizzo et al., 2008), al igual que otro tipo de demencias como la frontotemporal asociada con parkinsonismo (Selkoe y Podlisny., 2002).

Teoría de los Cambios Isoprenoides:

Los isoprenoides son hidrocarburos formados a partir de isoprenos. Esta teoría postula que "durante el envejecimiento, el cerebro humano muestra un incremento progresivo en los niveles de dolicol, una reducción en los niveles de ubiquinona (coenzima Q10), y concentraciones relativamente sin cambios del colesterol fosfato y dolencil. En una enfermedad neurodegenerativa como la enfermedad de Alzheimer, la situación se invierte con niveles disminuidos de dolicol y niveles aumentados de la ubiquinona. Las concentraciones de fosfato dolencil también se incrementan, mientras que el colesterol se mantiene sin cambios. Este estudio muestra que los cambios isoprenoides de la enfermedad de Alzheimer difieren de los que ocurren durante el envejecimiento normal y que por lo tanto esta enfermedad no puede ser considerada como un resultado del envejecimiento prematuro. El aumento en el portador de azúcar fosfato dolencil puede reflejar una mayor tasa de glicosilación en el cerebro enfermo y el aumento de la endógeno antioxidante ubiquinona un intento de proteger el cerebro del estrés oxidativo, por ejemplo, inducida por la peroxidación de los lípidos" (Edlund, Söderberg y Kristensson, 1994, p. 35). En conclusión, esta teoría apunta a una

disfunción en la vía metabólica de los isoterpenoides y sus consecuencias en la fisiología del cerebro.

Tema 3: Etiología

Genética

La etiología de la Enfermedad de Alzheimer es desconocida y se considera esporádica (Blennow, de Leon y Zetterberg, 2006), siendo esta la más común, aunque existe una forma de la Enfermedad de Alzheimer que es heredada, y es denominada usualmente “Enfermedad de Alzheimer Familiar de Inicio Temprano”, esta es una rara enfermedad autosómica (es decir, no ligada a los cromosomas sexuales) dominante que en la mayoría de los casos aparece antes de los 60 años y que puede ser explicada completamente por 3 genes, el APP (que codifica la mencionada “proteína precursora amiloide”), PSEN1 y PSEN2 (que codifican a las proteínas proteasas llamadas “preselinas”, con actividad gamma- secretasa) (Blennow et al., 2006; Waring y Rosenberg, 2008).

La Enfermedad de Alzheimer común, es denominada entonces como “esporádica” o en alusión a la falta de predictibilidad desde el punto de vista genético, esto ha llevado a pensar que su naturaleza genética debe ser heterógena, y que la verdadera causa radique en una complicada interacción de factores ambientales en conjunción con los genéticos (Blennow et al., 2006). También se la conoce como Enfermedad de Alzheimer de “inicio tardío”, a veces abreviado como LOAD por sus siglas en inglés (Late-Onset Alzheimer’s Disease) (Bakulski, Rozek, Dolinoy, Paulson, y Hu, 2012) Otra forma de concebir a la Enfermedad de Alzheimer es por su usual inicio de después de los 65 años (Waring y Rosenberg, 2008). Las investigaciones en el campo de la genética han detectado que el gen APOE es el que supondría mayor riesgo en el desarrollo de la patología (Waring y

Rosenberg, 2008), de hecho, se ha encontrado que un “40%-80% de los pacientes poseen por lo menos un alelo ApoE4” (Mahley, Weisgraber y Huang, 2006, p. 5644). ApoE4 también está implicado en otras patologías, como “accidentes cerebro-vasculares, complicaciones después de una cirugía de bypass coronario, la Enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, neuropatías diabéticas, apnea del sueño, desordenes relacionados con cuerpos de Lewy e isquemia del CNS” (Mahley et al., 2006, p. 5644). Por otro lado, es importante señalar que otras lipoproteínas codificadas por el gen ApoE, como las APOE2 y APOE3, tienen funciones importantes en la salud del cerebro, al mantener y reparar neuronas (Mahley et al., 2006). Por lo tanto, se puede identificar a la proteína ApoE4 como la única responsable del funcionamiento patológico. Hallazgos relevantes del malfuncionamiento de esta proteína (Apo4E) sugieren una correlación entre poseer el alelo ApoE4 y mostrar alteraciones cognitivas, las cuales suelen empeorar con la edad, y con la mala utilización de glucosa en el cerebro y en general desórdenes neurológicos (Mahley et al., 2006). Se especula que la producción de esta proteína se produciría ante situaciones de estrés o daños al sistema nervioso central, consecuentemente la proteína se dedica a la síntesis de fragmentos tóxicos los cuales va regando por la célula, hasta afectar al metabolismo mitocondrial y finalmente matar a la célula (Mahley et al., 2006). Es interesante notar, como la activación de genes patológicos como el APOE puede ser causado por factores ambientales, lo cual nos remonta a la hipótesis de que el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer se deba a la interacción de la genética con el ambiente.

Otra variación genética relevante es la del gen TREM2 por una sustitución R47H (Jonsson et al., 2012). Esta variante sería de carácter heterocigótica y aumentaría significativamente la probabilidad de sufrir la Enfermedad de Alzheimer (Guerreiro et al., 2012). El resultado de esta variante se expresaría por una alteración de la respuesta inflamatoria del cerebro, afectando así su respuesta inmune (Jonsson et al., 2012).

Por el momento, se ha identificado dos alteraciones genéticas significativas, en el gen ApoE4 y TREM2 como un factores de riesgo (Waring y Rosenberg, 2008) (Guerreiro et al., 2012), sin embargo existen investigaciones preliminares que han identificado otros genes posiblemente implicados, aunque sin resultados concluyentes (Waring y Rosenberg, 2008).

Epigenética y Factores Ambientales

En esta sección se va a analizar a los factores ambientales y epigenéticos que pueden contribuir al desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer. Epigenética es “la adaptación estructural de las regiones cromosómicas con el fin de registrar, señalar o perpetuar los estados alterados de actividad” (Bird, 2007, p. 396). Esto se refiere básicamente a las alteraciones genéticas causadas por factores no genéticos, es decir ambientales, por lo tanto debemos entender que los procesos de la epigenética no son espontáneos y no ocurrirían en condiciones normales, sino ante condiciones que logren alterar el ADN (Bird, 2007).

Un factor epigenética de relevancia es la exposición a plomo en edades tempranas, lo cual se especula podría contribuir en el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, aunque aún no se han encontrado resultados concluyentes a falta de investigaciones longitudinales (Bakulski et al., 2012). La exposición a plomo en la niñez también se ha correlacionado con cambios en el volumen del encéfalo, causando una reducción en el volumen de materia gris, con efectos más pronunciados en la corteza pre-frontal y el cortex cingulado anterior (Cecil et al., 2008). En adición, esta intoxicación puede causar muchas otras patologías que incluyen trastornos del desarrollo y aprendizaje, y es preocupante que la exposición a plomo en la niñez siga siendo relativamente común, ya que aunque esta se suele asociar con ambientes aledaños a fábricas que trabajan con plomo, también se encuentran cantidades significativas en pinturas, cañerías o suelo contaminado, además se ha identificado

ciertos pasatiempos y ocupaciones que podrían aumentar el riesgo de exposición (e.g. trabajar en fábricas que traten con metales pesados), sin embargo es importante notar que todo riesgo de exposición se puede y debería evitarse (Sanborn, Abelsohn, Campbell y Weir, 2002). Otros elementos que aumentan el riesgo de desarrollar la Enfermedad de Alzheimer son el consumo de agua con Aluminio y la exposición a solventes (Rondeau, Commenges, Jacqmin-Gadda, y Dartigues, 2000; Kukull, 1995).

Otro factor de relevancia para el desarrollo y progreso de la Enfermedad de Alzheimer de inicio tardío es la exposición a estímulos estresantes, ya que el estrés en pacientes con la Enfermedad de Alzheimer ha demostrado acelerar la deposición de las placas amiloides y déficits cognitivos (Jeong, Kim, Yoo, Lee, Kim, y Suh, 2011). Sin embargo, esto podría ser combatido por ambientes enriquecedores con buena estimulación sensorial, causando una mejoría en los déficits cognitivos, la fosforilación de las lipoproteínas tau, neurogénesis y proliferación neuronal (Jeong et al., 2011). Los resultados de estas investigaciones son alentadores ya que indican que ambientes apropiados pueden contrarrestar la influencia negativa de estímulos estresantes.

Existen otros mecanismos de funcionamiento más complejo donde los genes implicados en el desarrollo enfermedad y la enfermedad misma, pueden actuar como un factor de riesgo negativo para el curso de la misma. Esto implica que las mismas alteraciones genéticas que causan la Enfermedad de Alzheimer producirían una disfunción en la habilidad inmune del sistema nervioso central para afrontar amenazas como son los virus, esto produciría susceptibilidad a sufrir infecciones víricas de herpes u otros patógenos, lo cual se expresaría en muerte de células nerviosas, neuro-inflamación y depósitos de placas amiloides (Licastro, Carbone, Ianni y Porcellini, 2011).

En conclusión, los factores ambientales juegan un papel importante en el desarrollo y progreso de la Enfermedad de Alzheimer, aunque es importante comprender que los factores ambientales funcionan integrados a sistemas epigenéticos, donde estos pueden alterar y/o interaccionar con los genes del organismo.

Tema 4: Epidemiología

La mayoría de los datos expuestos en esta sección son estimados globales y regionales (Latino América y la región Andina) y se refieren a la epidemiología de la demencia, ya que la mayoría de los estudios realizados a nivel global han preferido por motivos prácticos analizar el conjunto de enfermedades categorizadas como “demencias”, pero los estimados específicos de la Enfermedad de Alzheimer se pueden basar en el estimado de que aproximadamente del 60% al 70% de los casos de demencia son la Enfermedad de Alzheimer (World Health Organization, 2012).

Incidencia

Reportes del 2005 estimaron un promedio de “4.6 millones de casos cada año, es decir, uno nuevo cada 7 segundos, cifra la cual se duplicaría en 20 años” (Ferri, 2005, p. 2115). En la actualidad, a nivel mundial, según reportes de la Organización Mundial de la Salud en el 2012, 7.7 millones de casos nuevos de demencia se presentan cada año, “lo cual implica que un caso se presenta cada 4 segundos” (World Health Organization, 2012, p. 24). En la región andina se presentan 31548 casos cada año en total, de los cuales según su división etaria, 3776 se presentan dentro de los 60 a 64 años, 4 764 de los 65 a 69 años, 5 908 de los 70 a 74 años, 6 462 de los 75 a 79 años, 5 804 de los 80 a 84 años, 3 624 de los 85 a los 89 años y 1 210 en mayores de 90 años (World Health Organization, 2012). De estos

datos se puede observar que la mayoría de los casos se presentan dentro de los 75 a 79 años, seguido por caso un empate de los grupos etarios más aledaños a este, el de 70 a 74 años y 80 a 84 años.

A continuación un gráfico que representa los datos estimados de incidencia a nivel de la región andina según reportes del 2012 de la Organización Mundial de la Salud. Nótese que la distribución es prácticamente una distribución normal (Distribución de Gauss).

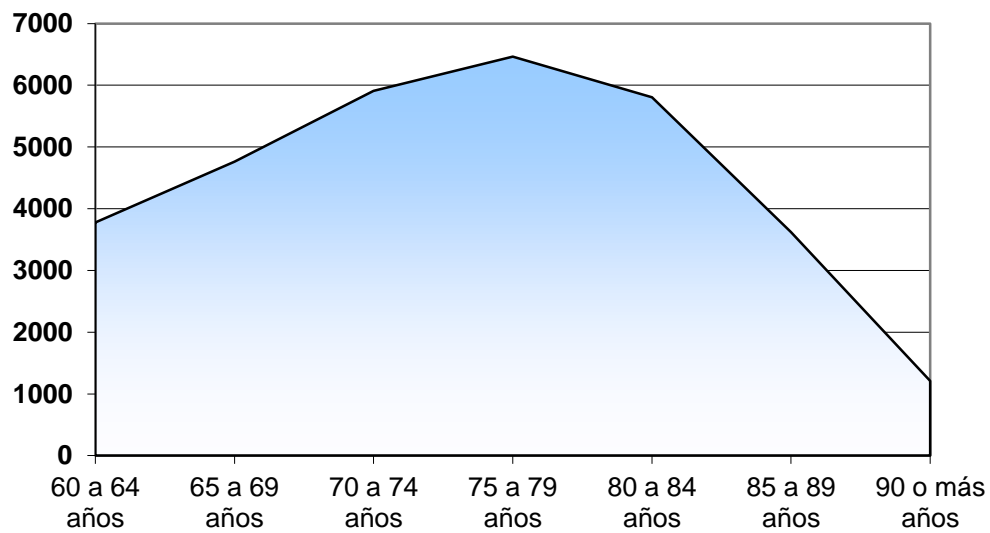


Figura 1. Datos estimados de la incidencia de la demencia en la región Andina.

En la Enfermedad de Alzheimer “la incidencia aumenta exponencialmente, la estimación global del tiempo de duplicación es de 5.5 años, y aunque la duplicación del tiempo en los hombre fue mayor que el de las mujeres, la diferencia no fue estadísticamente significativa” (Ziegler-Graham, Brookmeyer, Johnson y Arrighi, 2008).

Prevalencia

Reportes del 2005 de la Organización Mundial de la Salud estiman que 24.3 millones de personas de 60 años o mayores tienen algún tipo de demencia, 60% de los cuales viven en India, China o América Latina, sin embargo reportes del 2012 señalan que habría un total de 35.6 millones de personas viviendo en el mundo (World Health Organization, 2012). En Latino América por división etaria, 1.3 millones tiene de 60 a 64 años, 2.4 millones de 65 a 69 años, 4.5 millones de 70 a 74 años, 8.4 millones de 75 a 79 años, 15.4 millones de 80 a 84 años, 28.6 millones de 85 a los 89 años y 63.0 millones en mayores de 90 años, con una prevalencia estandarizada de 8-48 millones (World Health Organization, 2012). Como se puede observar la población de personas con demencias aumenta con la edad. A futuro se estima que la prevalencia se duplicaría con un total de 65.7 millones de casos en el 2030 y 115.4 millones en el 2050 (World Health Organization, 2012).

A continuación un gráfico que representa los datos estimados de la prevalencia a nivel de Latino América según reportes del 2012 de la Organización Mundial de la Salud. Nótese el crecimiento exponencial.

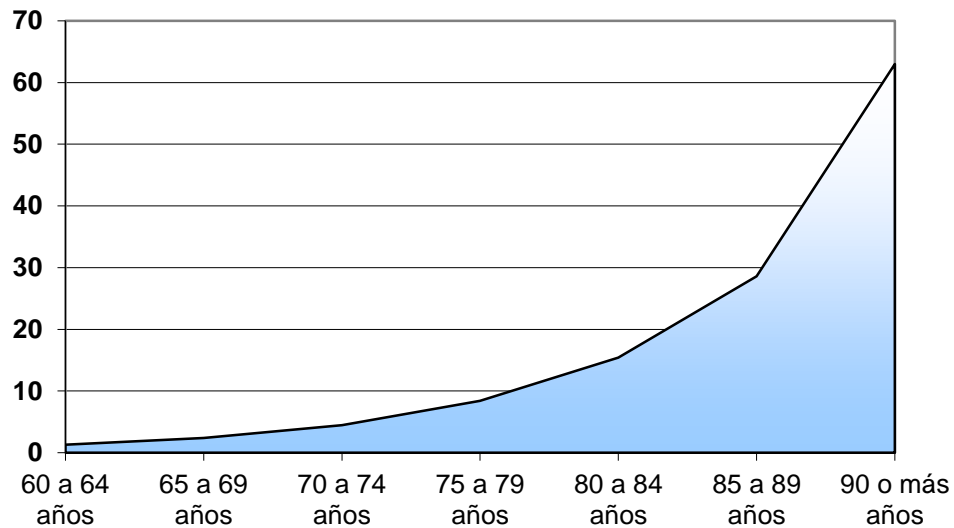


Figura 2. Datos estimados de la prevalencia de demencia en Latino América.

Tema 5: Diagnóstico

Diagnóstico por Criterios

El diagnóstico por medio de criterios es definitivamente uno de los métodos más populares (McKhann, Drachman, Folstein, Katzman, Price, y Stadlan, 1984). Dentro de los criterios diagnósticos más populares está el “NINCDS-ADRDA Alzheimer's Criteria”, nombrado así por sus creadores, el “National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke” y el Alzheimer's Disease and Related Disorders Association”. Otro de los criterios diagnósticos más populares y más utilizado por los psicólogos clínicos es el del “Manual de Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales”, conocido como DSM. Otros profesionales de la salud, específicamente los médicos suelen utilizar la Clasificación internacional de enfermedades”, conocido como CIE.

A continuación un extracto del DSM IV TR indicando los criterios diagnósticos para la Enfermedad de Alzheimer.

“Criterios para el diagnóstico de F00 Demencia tipo Alzheimer

A. La presencia de los múltiples déficits cognoscitivos se manifiesta por:

1. deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente)
2. una (o más) de las siguientes alteraciones cognoscitivas:

- (a) afasia (alteración del lenguaje)
- (b) apraxia (deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras, a pesar de que la función motora está intacta)
- (c) agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos, a pesar de que la función sensorial está intacta)
- (d) alteración de la ejecución (p. ej., planificación, organización, secuenciación y abstracción)

B. Los déficits cognoscitivos en cada uno de los criterios A1 y A2 provocan un deterioro significativo de la actividad laboral o social y representan una merma importante del nivel previo de actividad.

C. El curso se caracteriza por un inicio gradual y un deterioro cognoscitivo continuo.

D. Los déficit cognoscitivos de los Criterios A1 y A2 no se deben a ninguno de los siguientes factores:

1. otras enfermedades del sistema nervioso central que provocan déficit de memoria y cognoscitivos (p. ej., enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia normotensiva, tumor cerebral)
2. enfermedades sistémicas que pueden provocar demencia (p. ej., hipotiroidismo, deficiencia de ácido fólico, vitamina B2 y niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infección por VIH)
3. enfermedades inducidas por sustancias

E. Los déficits no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium.

F. La alteración no se explica mejor por la presencia de otro trastorno del Eje I (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia)” (American Psychiatric Association, 2000, p. 157).

Fragmento extraído del DSM IV TR (American Psychiatric Association, 2000, p. 157).

Diagnóstico Neuropsicológico

La herramienta más popular es probablemente el “Minimal State Examination”, esta escala ayuda a “valorar de manera objetiva el deterioro cognitivo” (Ortuño, 2009, p. 485). En general el Minimal es una buena prueba de detección, su confiabilidad y validez de constructo son satisfactorias, y su precisión al identificar alteraciones cognitivas moderadas y graves es alta (Tombaugh y McIntyre, 1992). El test es un cuestionario rápido que evalúa al paciente con una nota de 30 puntos y se realiza preguntas de orientación, memoria inmediata, atención, cálculo, recuerdo diferido, lenguaje y reconstrucción, un ejemplo de una pregunta sería: En la sección de orientación “¿En qué año estamos actualmente?”, en esta sección podría obtener un máximo de 5 puntos (Ortuño, 2009).

Diagnóstico y Prognosis por Neuro-Imagen

Los métodos de neuro-imagen son efectivos y muestran buenas correlaciones con los diagnósticos definitivos, siendo una buena herramienta de apoyo diagnóstico y diagnóstico diferencial (Bonte, Harris, Hynan, Bigio y White, 2006). Sin embargo, este tipo de técnicas no siempre están disponibles o son accesibles al paciente. La técnica de “Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones Individuales”, abreviada como SPECT ha mostrado tener una sensibilidad de 86,7%, especificidad de 89,5%, el valor predictivo positivo de 92,9%, el valor predictivo negativo de 81 %, precisión de 87,8% y razón de verosimilitud de 8,23% en detectar la Enfermedad de Alzheimer, cifras que apoyan el uso SPECT como método efectivo (Bonte et al., 2006).

Un método que ha ganado especial notoriedad por su efectividad es la “Tomografía por Emisión de Positrones”, abreviada como PET, la cual utiliza el “Compuesto Pittsburgh tipo B” como método de diagnóstico y predicción de la enfermedad de Alzheimer. El

Compuesto Pittsburgh tipo B es utilizado como trazador, ya que posee “alta afinidad por las láminas beta de las placas amiloides” (Ikonomic et al., 2008, p. 1630). Este método ha demostrado buena validez y correlación significativa en diagnosticar la Enfermedad de Alzheimer, particularmente por la detección depósitos de placas amiloides (no ovillos neurofibrilares), la cual se comprobó por observaciones post-mortem (Ikonomic et al., 2008). Más aun, estudios demuestran que es posible predecir el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer a mediano plazo (4 años) utilizando Imágenes por Resonancia Electromagnética y PET utilizando fluorodesoxiglucosa como biomarcador (Shaffer et al., 2013). Adicionalmente, se han utilizado métodos de neuro-imagen para detectar alteraciones metabólicas en el sistema nervioso central. Un hallazgo del neuro-metabolismo de pacientes con la Enfermedad de Alzheimer es la reducción de glutamato a nivel hipocampal utilizando una Resonancia Magnética Espectroscópica (Rupsingh, Borrie, Smith, Wells y Bartha, 2009).

Diagnóstico Definitivo Biológico

Este tipo de diagnóstico se realiza post mortem y es el único método considerado definitivo, por lo que usualmente es utilizado como método de comprobación y base para establecer correlaciones con los otros métodos de diagnóstico. Este consiste en la examinación histopatológica de los tejidos encefálicos de pacientes con Alzheimer, en búsqueda de placas amiloides y ovillos neurofibrilares (Bobinski et al., 2009)

Tema 6: Prevención

La prevención se refiere al conjunto de factores ambientales que pueden reducir aunque la probabilidad de riesgo de sufrir la Enfermedad de Alzheimer.

Desarrollar medidas de prevención para este tipo de patologías es de especial dificultad teniendo en cuenta el número de factores ambientales que pueden afectarnos durante nuestra vida y la poca información sobre las causas de la enfermedad. Sin embargo, se ha señalado que factores como la ingesta de medicamentos, actividad física, actividad cognitiva y dieta como factores especialmente relevantes (Szekely, Breitner y Zandi, 2007). Dentro de estos factores resalta primero la ingesta de fármacos y otras sustancias con capacidad comprobada de reducir el riesgo desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer. El uso de Anti-Inflamatorios No Esteroides (AINE'S) se ha correlacionado significativamente con una reducción en el riesgo de padecer la Enfermedad de Alzheimer (Szekely et al., 2007). También se ha identificado AL delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), componente psicoactivo principal de la marihuana, como un factor preventivo, en el desarrollo y curso de la enfermedad, y también se lo ha considerado como un método tratamiento, todo esto debido a su actividad de inhibidor competitivo de la Acetilcolinesterasa, lo cual secundariamente logra reducir los depósitos de placas amiloides causados por esta enzima (Eubanks, 2006). Por otro lado, como se mencionó en la sección de etiología epigenética ambiental, la exposición a elementos como el aluminio, plomo y solventes se correlaciona con un mayor riesgo de desarrollar la Enfermedad de Alzheimer (Rondeau et al., 2000; Kukull, 1995).

En conclusión, si bien esquematizar todos los riesgos relacionados con la Enfermedad de Alzheimer es una tarea compleja y relativamente inconclusa

(Patterson, Feightner, Garcia, Hsiung, MacKnight y Sadvnick, 2008), se ha señalado factores relevantes los cuales son fáciles de implementar como métodos de prevención, entre los más relevantes está el ejercicio físico, la dieta saludable y la actividad cognitiva compleja.

Tema 7: Tratamiento Farmacológico

La primera línea de tratamiento oficial el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa (la enzima que degrada la acetilcolina), causando mayor concentración sináptica del neurotransmisor acetilcolina. Esto responde a la reducida actividad de las neuronas colinérgicas en pacientes con la Enfermedad de Alzheimer (Geula y Mesulam, 1995). Algunos ejemplos de este tipo de medicamentos usados en la EA son la rivastigmina, galantamina, donepezilo y tacrina. En casos moderados y severos de la EA se utilizan antagonistas de los receptores NMDA del glutamato, como la memantina. Finalmente, existe uso fuera de la indicación (off-label) de diversos medicamentos como ayudantes en el tratamiento farmacológico, este es el caso de nootrópicos como el piracetam, el piritinol y vasoactivos calcioantagonistas como el nimodipino (Ortuño, 2010). Además, se suele medicar síntomas específicos que se puedan manifestar como producto de la enfermedad, por ejemplo para reducir síntomas de agitación se suele administrar comúnmente antipsicóticos atípicos, y en menos medida típicos y benzodiazepinas (Ellison, 2008).

En esta investigación es de especial importancia el uso de benzodiazepinas y antipsicóticos para el tratamiento de la agitación, por lo que a continuación analizaremos los beneficios y efectos secundarios de estos medicamentos.

Las benzodiazepinas son moduladores alostéricos positivos del receptor GABA-A, lo aumenta en la sensibilidad del receptor al ácido gamma-aminobutírico (GABA), el neurotransmisor inhibitorio por excelencia del sistema nervioso, esto disminuye la comunicación inter-neuronal y tiene efectos ansiolíticos, anticonvulsivos, miorelajantes, entre otros.

Los efectos secundarios son varios, y al primero al que nos enfrentamos es a reacciones paradójicas. Las reacciones paradójicas como su nombre lo indica, son reacciones contrarias a lo que se espera de sus efectos comúnmente, estas suceden inmediatamente como efecto de la respectiva benzodiazepina y su ocurrencia es poco común, ya que se presentan en menos del 1% de los casos (Mancuso, Tanzi y Gabay, 2004). Ejemplos reportados de este tipo de respuestas son: "inquietud, conducta violenta, asalto físico, un acto de auto-lesión y la necesidad de restricciones" (Golparvar, Saghaei, Sajedi, y Razavi, 2004, p. 924) y "aumento de la locuacidad, la liberación emocional y la emoción, y movimiento excesivo" (Mancuso et al., 2004, p.1177).

El segundo tipo de efectos secundarios son el producto de la droga en si en condiciones normales, los cuales son parte de su efecto, pero se denominan "secundarios" por no ser necesariamente deseados desde una perspectiva médica. El efecto cognitivo más importante es la disfunción de la memoria anterógrada, al incapacitar la retención y formación de nuevas memorias (Mejo, 1992). La administración crónica de benzodiazepinas en tratamientos a largo plazo han demostrado afectar un gran espectro de funciones

cognitivas, como la velocidad de procesamiento, aprendizaje verbal y habilidades visoespaciales, y estos efectos serían permanentes, ya que aunque existe cierta recuperación tras la abstinencia estas funciones no llegan al nivel de grupos control nunca tratados con esta droga (Stewart, 2005). Un meta-análisis de 13 estudios que midió las funciones cognitivas por medio de test neuropsicológicos concluyó que el tratamiento a largo plazo causaría en general un deterioro cognitivo en relación al de grupos controles (Barker, Greenwood, Jackson y Crowe, 2004).

Las benzodiazepinas además, son drogas de sumo cuidado al causar dependencia física, tolerancia, síndrome de abstinencia, y sobredosis (Chouinard, 2004).

Los fármacos benzodiazepínicos tienen la ventaja de funcionar rápidamente y cumplir con su efecto ansiolítico, pero es mejor utilizarlas solo cuando su uso es estrictamente necesario, por periodos lo más corto posibles y a dosis mínimas (Mejo, 1992). En general, existen pocos trastornos mentales donde el uso de benzodiazepinas está justificado a largo plazo (principalmente trastornos de la ansiedad como el trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno de pánico), pero la Enfermedad de Alzheimer no es una de ellas.

La otra clase de fármacos utilizados como tratamiento sintomático de la agitación son los antipsicóticos atípicos y en menor medida los típicos (Ortuño, 2009). Estos medicamentos también son llamados neurolépticos. El efecto que los define como “antipsicóticos” es su antagonismo del receptor D2 de la dopamina (ya que se ha identificado una hiperactividad del mismo en la psicosis, siendo el mecanismo causante de denominados “síntomas positivos”) (Ortuño, 2009). En adición, en los neurolépticos clásicos suelen poseer efectos anticolinérgicos y los atípicos suelen poseer afinidad por algunos receptores de la

serotonina, en los cuales su antagonismo por el receptor 5-HT₂ es la más relevante ya que brinda un efecto ansiolítico, sin embargo no están necesariamente relacionados estructuralmente (Ortuño, 2009).

Estos fármacos producen efectos secundarios de varias clases, los cuales pueden llegar a ser graves. Algunos de sus efectos secundarios son: aumento significativo de peso, hipotensión ortostática, sequedad de la boca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria, midriasis, galactorrea, impotencia sexual, efectos cardiopélicos que aumentan la probabilidad de muerte súbita, congestión nasal, rinitis, agranulocitosis y algunos que pueden llegar a ser permanentes como el parkinsonismo, la acatisia, discinecias tardías y más (Ortuño, 2009).

En conclusión, pienso que el uso de benzodicepinas y antipsicóticos como tratamiento sintomático de la agitación deben ser usados cuando sea estrictamente necesarios y por periodos cortos delimitados en el tiempo, ya que los efectos secundarios pueden llegar a ser graves y permanentes y en mi opinión tienen más peso que sus beneficios, en especial en pacientes con Enfermedad de Alzheimer los cuales por su edad y condición ya poseen patologías físicas y problemas cognitivos.

Tema 8: Tratamiento No Farmacológico

Terapias Psicológicas y Psico-sociales

La mayoría de terapias en esta sección se basan en métodos que yo llamaría “alternativos” de psicoterapia, ya que se diferencian de la psicoterapia clínica clásica. Por su parte la psicoterapia clínica no es un método popular de tratamiento y al igual que la mayoría de las terapias, pero en especial tienen poca evidencia científica (Bonder, 1994; Burns et al.,

2005). Sin embargo, las terapias alternativas han demostrado buenos efectos a nivel emocional y sintomático. La psicoterapia clásica requiere la participación activa del paciente y la condición cognoscitiva de los pacientes con la Enfermedad de Alzheimer no siempre se lo permiten, además de que sus síntomas psicológicos en la mayoría de los casos estarían derivados de factores orgánicos, por este motivo las terapias clínicas y la consejería suelen más bien aplicarse a las personas cercanas al enfermo (cuidadores, cuidador principal), mostrando buenos resultados en disminución del estrés (Burns et al., 2005).

Algunas de estas terapias “alternativas” son la Musicoterapia, la Integración Sensorial, la terapia “Snoezelen” de Ambiente Mutisensorial Controlado, la Estimulación Sensorial, la Terapia de Presencia Simulada, y otras. Adicionalmente, existen terapias relacionadas con la motricidad, el ejercicio físico aeróbico y anaeróbico, y más. A continuación voy a describir algunas de ellas.

La Terapia de Presencia Simulada (Stimulated Presence Therapy - SPT), esta terapia “fue creada con el afán de disminuir conductas problemáticas, y consiste en presentar al paciente un video o pista de audio, el cual ha sido personalizado por su cuidador principal. Este material podría incluir experiencias positivas de su vida, y memorias compartidas las implican familiares y amigos. Todo esto con el afán de simular la presencia del cuidador principal y así brindar comodidad al paciente” (Zetteler, 2008, p.779). Esta terapia ha mostrado resultados significativos pero moderados (Zetteler, 2008). Esta terapia guarda relación con las teorías del apego, ya que se ha observado que modelos de apego seguro en el pasado y presente sirve como protector en el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer, la influencia en distintas esferas psicológicas de los modelos de apego pre-mórbidos una vez que ha comenzado la enfermedad son evidentes, y las problemáticas de los pacientes suelen ir en torno a este tema, por lo que la cualidad del apego seguiría siendo de relevancia durante el transcurso de la enfermedad (Browne y Shlosberg, 2006). La Terapia de Presencia simulada

serviría como método para evocar esta conexión de apego y reforzar la seguridad del mismo (Browne y Shlosberg 2006).

La terapia Snoezelen de Ambiente Multisensorial Controlado consiste en un ambiente (usualmente) un cuarto, el cual posea estímulos olfativos (como esencias, perfumes e inciensos), visuales (colores en distintas texturas y luminosidades), táctiles (texturas), auditivos (sonidos, música), aunque no necesariamente gustativos. El objetivo de esta terapia es brindar al paciente sensaciones agradables, de bienestar, seguridad y confort, siendo este su único propósito y no el de “enseñar” habilidades específicas, lo cual le brinda a esta terapia la característica de “no-directiva”, donde el paciente puede explorar por sí mismo (Lancioni, Cuvo y O’Reilly, 2002). Esta terapia ha mostrado resultados positivos (en áreas comportamentales y emocionales) durante las sesiones, sin embargo su efecto a largo plazo o entre sesiones no está claro y es inconsistente (Lancioni et al., 2002).

La Terapia de Reminiscencia “en su forma más básica, que consiste en la discusión de las actividades, eventos y experiencias, por lo general con la ayuda de instrucciones tangibles (por ejemplo, fotografías, menaje y otros artículos familiares de las grabaciones sonoras pasado, de música y de archivo)” (Woods, Spector, Jones, Orrell, y Davies, 2005, p. 2). En esta terapia se busca promover sentimientos de bienestar, integridad, significancia, orgullo y otros, al recordar experiencias previas del paciente, sean positivas o experiencias problemáticas (Woods et al., 2005). Esta terapia no posee muchas investigaciones que la validen y no ha mostrado resultados prominentes, sin embargo se la sigue aplicando e investigando por su popularidad, ya que usualmente los pacientes la disfrutan, es decir, es conocimiento universal el hecho de que a los ancianos les gusta hablar del pasado, de su familia, de sus éxitos, fracasos y demás (Woods et al., 2005).

La terapia de validación en un principio fue creada para adultos mayores con deterioro cognitivo asociado con la edad, lo cual no incluía enfermedades medicas como la

demencia, sin embargo con el pasar del tiempo se comenzó a aplicar en pacientes con la Enfermedad de Alzheimer (Neal y Briggs, 2003). La terapia, como su nombre lo indica, se basa en la validación de la expresión del paciente, es decir de sus opiniones, perspectivas sentimientos, etc., los cuales suelen ser relegados en el adulto mayor (Neal y Briggs, 2003). La eficacia de esta terapia se mantiene inconclusa a falta de investigaciones relevantes (Neal y Briggs, 2003)

La musicoterapia no posee una simple definición al ser una terapia versátil con muchas opciones y variantes. Esta terapia puede incluir el escuchar música pre-grabada, escuchar música en vivo, cantar canciones conocidas, escuchar música relajante (conocida o no por el paciente), ejercicios de respiración, tocar instrumentos musicales por parte del terapeuta y/o paciente (básicos o en los que se tenga experiencia), bailar, movimientos dirigidos (taichí), entre otras cosas. Además, esta terapia puede tener varias modalidades y realizarse en grupo o en sesiones individuales.

La música-terapia es de los más comunes tratamientos no-farmacológicos y ha demostrado resultados consistentes en reducir síntomas de agitación, conductas problemáticas, mejora las interacciones y relaciones sociales de los pacientes, y promueve sensaciones de pertenencia, aunque por supuesto los resultados variarían según el estilo que se aplique (Nugent, 2002). Por ejemplo, las terapias grupales que permiten la interacción entre los pacientes y el terapeuta suelen mejorar conductas y sentimientos sociales, aunque también disminuyen efectivamente la agitación (Pollack y Namazi, 1992).

Rehabilitación Neuropsicológica

La intervención clínica neuropsicológica, se basa en re-entrenar redes neurales, en respuesta a daños en el sistema, esto se debería a lesiones en los substratos anatómicos

responsables de las funciones mentales (Benedet, 2002). En las enfermedades neurodegenerativas y en específico en la Enfermedad de Alzheimer, “debido a que el sistema de aprendizaje de información episódica está afectado desde el principio, sólo es posible un entrenamiento en rutinas básicas, mediante técnicas de condicionamiento” (Benedet, 2002, p. 531). En adición, en cuanto a las condiciones del tratamiento hay que tener en cuenta que “la incapacidad de recordar información en este tipo de pacientes, no implica que sus restantes funciones cognitivas estén abolidas. Ni siquiera cuando ya no son capaces de comunicar se puede asumir eso. Hoy sabemos que, dentro de cada tipo de demencias, el patrón de deterioro cognitivo (y, por tanto, el patrón de funciones cognitivas residuales) es idiosincrásico. Esto implica que cualquier entrenamiento de estos pacientes y de sus familias ha de ser personalizado teniendo en cuenta aspectos pre-mórbidos” (Benedet, 2002, p. 531).

Según la teoría computacional de la neuropsicología cognitiva, la información entra por módulos de entrada, los cuales están especializados en determinados dominios (por ejemplo en la vista: uno se encargarían del análisis del color, otro del contorno, otro del movimiento, etc.), luego habría una función (función 1) que integraría toda esta información en un precepto único (que es básicamente lo que vemos normalmente), luego la imagen se reconoce comparándose con un almacén de representaciones, y se resolverá si el estímulo es o no conocido y se lo diferenciara, luego se identificaría el estímulo por medio del registro de interpretaciones brindándole una identidad, finalmente accede al sistema conceptual de conocimientos amplios sobre el estímulo (Benedet, 2002). En enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Alzheimer que afectan a la corteza cerebral, se ha observado una falta de comunicación intra-cortical, lo cual produce disociaciones y fallas neuropsicológicas al integrar y discriminar objetos (Festa et al., 2005) Por este motivo es importante realizar ejercicios de integración sensorial, para lograr asociar nuevamente los

sentidos en un mismo precepto. Por ejemplo, asociar e integrar las percepciones de cómo se siente (su textura al tacto y al comerla), ve (su forma, color, y detalles), huele y se denomina (nombre) de un objeto, como una manzana. Esto se lograría interactuando sensorialmente con ella y asociando las percepciones de la misma.

Modificaciones Ambientales, Atención y Cuidados:

“Las demencias afectan funciones psicológicas superiores y hace perder progresivamente al paciente su independencia, interfiriendo con su vida familiar, laboral y social” (Ortuño F, 2009, p. 484). Por este motivo, los pacientes con la Enfermedad de Alzheimer que suelen necesitar cuidados externos. “Algunos puntos clave en el cuidado de estos pacientes, sería: El mantener rutinas en el día a día, asegurando entornos familiares al enfermo; Conocer constantemente la ubicación del paciente, velando por su seguridad; Asegurar una correcta alimentación e hidratación; Ayudar al paciente a mantener su independencia, estimulando la realización por parte del mismo de actividades de la vida diaria; Búsqueda de actividades lúdicas y que proporcionen la realización de ejercicio de forma regular; Fomentar las relaciones con amigos y familiares; Empleo de ayudas escritas, como listas de tareas o calendarios, que le sirvan de medicación; Prever problemas futuros, con el fin de asegurar el correcto tratamiento de las posibles complicaciones, y conocer los medios asistenciales disponibles: centros para estancias temporales, hospitales o centros de día, y residencias psicogeriatrías para internamientos prolongados o definitivos; Búsqueda de grupos de apoyo para los miembros de la familia; Asesoramiento legal para la toma de decisiones en asuntos financieros, herencias o en procesos de incapacitación y tutela; Revisar el hogar y las medidas de seguridad, retirando posibles obstáculos mobiliarios, e instalando luces nocturnas, barras de apoyo en los pasillos y escaleras, adecuación de los baños, etc.,

para facilitar la vida del paciente” (Ortuño, 2009, p. 487). Este tipo de intervenciones, ha demostrado modestos resultados en la independencia del paciente, y ha mejorado sustancialmente la situación de los cuidadores, reduciendo conflictos y aumentando su eficacia (Gitlin et al., 2001).

METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El tipo de metodología utilizada en la investigación sigue un diseño experimental clásico mezclado con un diseño longitudinal. La variable dependiente que se desea medir son los niveles de agitación, y es una medida cuantitativa la cual se operacionalizó utilizando el Inventario de Agitación de Cohen-Mansfield. La variable independiente es el tratamiento brindado, el cual puede ser entendido en dos niveles: su presencia y ausencia. Consecuentemente, los niveles de agitación se evaluaron en dos grupos distintos, uno experimental que recibió en tratamiento y otro grupo control, que no lo recibió. Las medidas de agitación fueron tomadas en ambos grupos al mismo tiempo en dos ocasiones (pre-test y post-test), que para el grupo experimental corresponden a antes y después de la intervención se realizara.

Por lo tanto, las variables presentes son: El tratamiento (presente en el grupo experimental y ausente para el grupo control), el tiempo (antes y después de la intervención) y el nivel de agitación en cada grupo (comprendido como la diferencia entre los resultados anteriores y posteriores a la intervención, con el objetivo de saber si efectivamente hubo un cambio). El grupo control nos ayuda, a disminuir el sesgo, y utilizar un parámetro comparativo, el cual representaría la evolución normal de la sintomatología en condiciones normales (es decir, sin el tratamiento propuesto. En conclusión, el diseño experimental se refiere a la manipulación y control de variables (e.g. el tratamiento, el uso de un grupo control, etc.) con el afán, y el diseño longitudinal a que la toma de datos se realizó en dos puntos distintos del tiempo a la misma muestra.

Según esta perspectiva se ha intentado responder a la pregunta de investigación de si “¿La Terapia de los Sentidos produce cambios en los niveles de agitación?”, y

consecuentemente comprobar la hipótesis inicial de que “la terapia de los sentidos va a disminuir los niveles de agitación el pacientes con la Enfermedad de Alzheimer”. Esto se realiza con el fin de averiguar la efectividad de la terapia propuesta en la mencionada sintomatología.

El modelo de la intervención de detalla a continuación:

Día de la Semana	Tipo de Terapia	Duración En Horas
Lunes	<p>Músicoterapia</p> <p>Un día a la semana (el día lunes), se realizó una de las diferentes modalidades de la Músicoterapia. Esta terapia consistió en el uso de instrumentos musicales como método de expresión, comunicación e integración grupal, al crear y seguir patrones musicales, o descifrar el ritmo de determinadas canciones. También se cantó canciones solicitadas (un promedio de 2 a 4 canciones por sesión), las cuales debían ser de agrado para los participantes (e.g. canciones de Julio Jaramillo, de Luis Miguel, Cumbias, y más). En adición, se le agrego un componente lingüístico y reflexivo al analizar y comentar sobre las letras de las canciones (las cuales fueron entregadas impresas a cada participante en cada sesión)</p>	1
Martes	<p>Sensibilidad táctil</p> <p>Para el sentido del tacto se utilizó un ejercicio de aislamiento sensorial. Este ejercicio consistió en la preparación de una caja</p>	1

	<p>cerrada y hermética a la vista, con dos huecos para introducir las manos y el antebrazo (una por cada orificio). En esta caja se colocó un objeto de uso común, con el afán de que los participantes lo reconozcan solo tocándolo. Durante el ejercicio se solicitó a los pacientes que describan lo que sentían al tacto y que relacionen lo que describen con posibles objetos.</p> <p>Por cada sesión se utilizaron 5 objetos, y se acompañó al ejercicio con música clásica o <i>new age</i>.</p>	
Miércoles	<p>Integración Sensorial (olfativa, gustativa, táctil y visual) acompañada de asociación léxica.</p> <p>Esta terapia se enfocó en la integración de los sentidos del olfato, el gusto, el tacto y la visión, y posteriormente asociar a este percepto integrado lingüísticamente.</p> <p>La terapia se realiza con el paciente vendado los ojos, y se le presenta un objeto (alimento) en distintas modalidades sensoriales. Es decir, se le permite oler, tocar y después saborear un alimento, sin que lo vea. Después, se le pide que describa sus percepciones y adivine el nombre del alimento. Finalmente, se realiza el mismo proceso de presentar al alimento en varias modalidades sensoriales, pero ahora sin la venda en los ojos, enfatizando pronunciar y recordar el nombre del alimento.</p> <p>Se utilizaron aproximadamente de 4 a 7 alimentos por sesión.</p>	1
Jueves	<p>Sensibilidad visual y auditiva</p>	1

	<p>Esta terapia se enfocó en la estimulación sensorial visual, y auditiva, con énfasis en la apreciación artística y el placer estético.</p> <p>La terapia consistió en mostrar a los participantes una serie de estímulos visuales de relevancia estética, como son las obras de arte famosas (principalmente pinturas de pintores reconocidos como Van Gogh y Monet, pero también fotografías de la naturaleza, y esculturas). En adición, se estimula a los pacientes a que comenten sus sensaciones respecto a los estímulos, que los describan y comenten sobre su interpretación de los mismos.</p> <p>También se presentó en dos ocasiones (por motivos festivos), videos temáticos acompañados de música y del agrado de los participantes, por ejemplo desfiles del carnaval ecuatoriano y canciones típicas de las fiestas.</p> <p>Las diapositivas presentadas por sesión fueron alrededor de 40, y los videos de 2 a 4.</p> <p>Las sesiones se acompañaron siempre de música clásica.</p>	
Viernes	<p>Relajación, Motricidad y Respiración</p> <p>Esta terapia se enfocó en ejercicios de relajación, utilizando ejercicios motrices, control de la respiración y el uso de música relajante.</p> <p>La realización de esta terapia constó dos tipos distintitos ejercicios: El control de la respiración de manera rítmica, y el uso de visualizaciones acompañadas de movimientos corporales</p>	1

	(similar al tai-chi y la meditación guiada), ambos acompañados de música relajante (música ambiental, <i>new age</i> , electrónica y psicodélica).	
--	--	--

Justificación de la metodología seleccionada

Al tratar con variables cuantitativas es posible utilizar un diseño experimental y uno no experimental. En este caso hemos utilizado ambos, un diseño experimental clásico, ya que la manipulación y control de variables, y el uso de un grupo control, aumentan la validez de la investigación. La manipulación de variables se asegura posicionar a la variable independiente como directo causante de un efecto, el control de variables reduce sesgos y variables de sesgo que puedan entrar en juego, y finalmente el uso de un grupo control nos sirve como representación del curso normal de la enfermedad (sin otras variables que la afecten), y así por medio de la comparación podemos determinar si el cambio en el grupo experimental se debe a un cambio normal en el curso de la enfermedad o de la población, la presencia de alguna otra variable de sesgo, o bien el tratamiento brindado.

El componente longitudinal, deviene de la toma de datos en dos ocasiones distintas en el tiempo en cada grupo, esto nos sirve para establecer una relación ente los mismos. Es decir, para medir la relación entre los resultados del inventario obtenidos antes del tratamiento y los obtenidos después, con el fin de averiguar si hubo cambio. El método utilizado es especialmente útil a la hora de analizar los datos ya que se apega al modelo de “pre-test – post-test”. A continuación, un diagrama explicativo del diseño de la investigación.

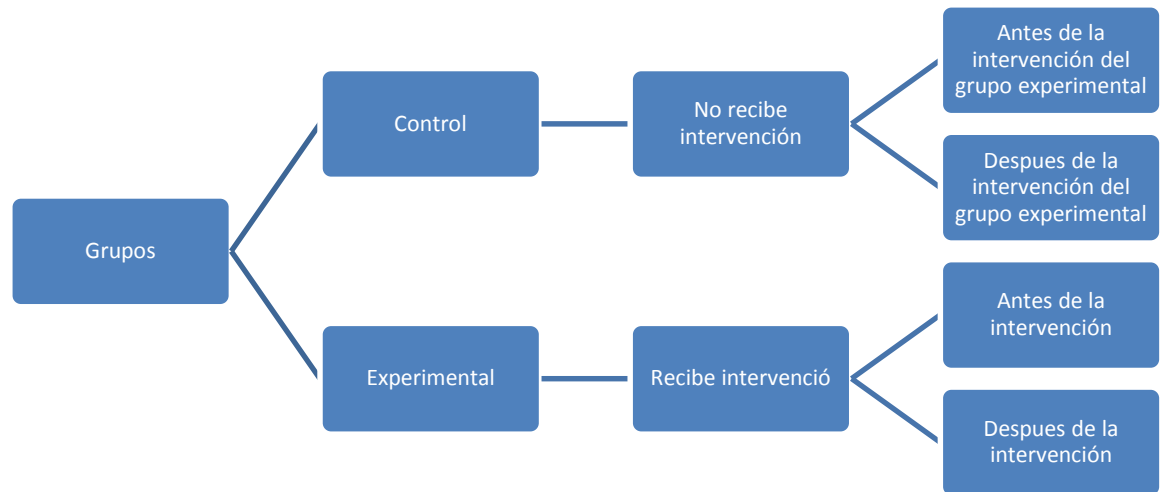


Figura 3. Modelo de la investigación

Herramienta de investigación utilizada

La herramienta de investigación utilizada fue el Inventario de Agitación Cohen-Mansfield, a veces abreviado como CMAI por sus siglas en inglés (Cohen- Mansfield Agitation Inventory). Esta escala fue creada en el año 1986 (Cohen-Mansfield, Marx y Rosenthal, 1990) por J. Cohen Mansfield principalmente. Sus autores consideran a la agitación como conductas inapropiadas socialmente y deshabilitantes siempre, producto de una condición subyacente (como la Enfermedad de Alzheimer) y se consideran tres tipos de los mismos: Los comportamientos de abuso hacia el resto o si mismo, comportamientos inapropiados circunstancialmente (es decir, que pueden ser apropiados en determinada circunstancia pero no en la que está siendo utilizada) y comportamientos apropiados que si están siendo aplicados apropiadamente en determinado contexto social (Cohen-Mansfield, Marx y Rosenthal, 1990).

Estas conductas, se evalúan y juzgan según el observador y de acuerdo con las reglas sociales (Cohen-Mansfield, Marx y Rosenthal, 1990). En adición, es importante comprender que el inventario no tiene propósitos diagnósticos ni evalúa un trastorno en específico, ya que la agitación no es un trastorno en sí, pero sí un espectro sintomático, el cual en este caso es secundario a una enfermedad orgánica (Enfermedad de Alzheimer), que ha provocado alteraciones neurológicas a nivel funcional y estructural (Cohen-Mansfield et al., 1990).

El inventario tiene la peculiaridad de que no se administra directamente por el investigador o terapeuta al participante. En cambio, se administra a los denominados “cuidadores principales” (Cohen-Mansfield, 1991), que se refiere a la persona que pasa la mayor parte del tiempo con el paciente, los cuales pueden ser familiares, enfermeros privados, terapeutas, y otros.

La estructura del inventario es simple, y consiste en 29 comportamientos agitados, a los cuales se le otorga una frecuencia del 1 al 7, donde 7 es lo más frecuente (varias veces en una hora) y 1 lo menos frecuente (Nunca) (Cohen-Mansfield, 1991). El CMAI tiene la peculiaridad de evaluar los comportamientos en retrospectiva a un periodo de dos semanas desde la administración (es decir, de las conductas ocurridas dos semanas antes a la administración del inventario) (Cohen-Mansfield, 1991).

Finalmente, al ser una prueba estandarizada, el manual indica 14 pasos (Cohen-Mansfield, 1991) para la administración, los cuales se siguió al pie de la letra.

Descripción de participantes

Número.

En total participaron un total de 16 personas, de las cuales 5 participaron en el grupo experimental y 11 en el grupo control.

Género.

De los 16 participantes 11 fueron mujeres y 5 hombres, en el grupo control de 11 participantes hubo hombres 3 y 8 mujeres, y en el grupo experimental de 5 participantes hubo 2 hombres y 3 mujeres

Nivel socioeconómico.

El nivel socioeconómico de los participantes es medio-alto, y seguramente si influencio en los resultados, ya que el nivel cognitivo pre-mórbido funciona como un factor protector en la aparición y desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer (Szekely et al., 2007), y varios de los participantes estudiaron carreras profesionales (por ejemplo: algunos de los participantes habían estudiado y practicado el derecho, distintas ingenierías como la química y agrícola, y la medicina). En adición, un nivel económico medio-alto también funciona como protector, pre-mórbido y actual, ya que ese factor puede asegurar en que el paciente reciba tratamientos de calidad y cuidados óptimos (como contratar una o más enfermeras, que de hecho varios participantes tenían), aunque no necesariamente.

Características especiales relacionadas con el estudio.

Todos los participantes de la investigación son mayores de 65 años (tercera edad) y tienen un diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer. En adición, todos los pacientes son de nacionalidad ecuatoriana (a excepción de uno de nacionalidad colombiana).

Fuentes y recolección de datos

La información recolectada proviene de distintas fuentes. La principal, es la proveniente de los inventarios de agitación (Cohen-Mansfield) aplicados en el centro TASE,

dedicado al cuidado de enfermos de Alzheimer. Estos cuestionarios se aplicaron a miembros del personal de la fundación, como una enfermera geriátrica, la terapeuta ocupacional del grupo que asiste en las tardes y el terapeuta ocupacional del grupo que asiste en la mañana. Estas personas, respondieron los inventarios en conjunto realizando retroalimentación mutua, y llegando a decisiones consensuadas, todo esto dirigido por los investigadores. Recolectar los datos de cada inventario por cada paciente tomó alrededor de 5 minutos, contando los 16 participantes, todo el proceso se demoró aproximadamente una hora con veinte minutos. La recolecta de datos se realizó dos días antes y dos días después de la intervención.

ANÁLISIS DE DATOS

Detalles del análisis

Los datos recolectados para el análisis, corresponden a los resultados de cada participante en el Cohen- Mansfield Agitation Inventory. Luego de su recolección con ayuda de los cuidadores primarios de los participantes, la tabulación fue realizada por los dos co-investigadores.

En primera instancia, se tabularon los datos de acuerdo con el inventario tomado antes y después de la intervención, anotando las puntuaciones (del 1 al 7) en cada ítem del inventario. Después, se sumó los resultados de cada ítem, creando el índice total de agitación. Finalmente, se realizó un coeficiente de diferencia (restando los resultados del post-test, a los del pre-test; de esta manera los números negativos indican un empeoramiento en los síntomas y los positivos mejoría) de cada ítem y del índice total de agitación. Adicionalmente, se realizó un coeficiente de diferencia total de cada grupo (experimental y control), para observar que ítems son los que varían.

A continuación un ejemplo, de cómo se realizó la mencionada tabulación. Esta tabulación corresponde a uno de los participantes del grupo control, e indica los puntajes del pre test y del post test en cada ítem, el índice total de agitación en cada cuestionario y las diferencias totales entre los resultados. Adicionalmente, a la derecha están los coeficientes de diferencia de todo el grupo control.

Tabla 1. Ejemplo de tabulación inicial de los datos.

GRUPO CONTROL				
Participante: "GL"				Todos los Participantes del grupo Control
Ítem	Pre	Post	Diferencia	Diferencia Total
1	1	1	0	0
2	1	1	0	0
3	1	1	0	0
4	1	1	0	0
5	1	1	0	0
6	1	1	0	0
7	1	1	0	0
8	1	1	0	0
9	1	1	0	0
10	1	1	0	0
11	1	1	0	0
12	1	1	0	0
13	1	1	0	0
14	1	1	0	0
15	1	1	0	0
16	1	1	0	0
17	1	1	0	0
18	1	1	0	0
19	1	1	0	0
20	1	1	0	0
21	1	5	-4	-12
22	1	1	0	0
23	1	1	0	1
24	1	1	0	0
25	4	3	1	3
26	1	1	0	0
27	1	1	0	0
28	1	1	0	0
29	1	1	0	0
Índice Total	32	35	-3	-8

En este punto, el siguiente paso fue realizar el análisis estadístico de los datos. Esto se realizó desde dos puntos de vista. Un análisis global que toma en cuenta los índices totales

de agitación y un análisis de los ítems relevantes que hayan variado en cada participante. Este último análisis es recomendado por los creadores del inventario de agitación, Cohen y Mansfield.

A continuación los datos del análisis global (de los índices de agitación totales) realizado, los cuales se ingresaron a Minitab, para realizar un T-test two simple

Tabla 2. Diferencia Neta de los Índices de Agitación: Estos coeficientes se obtuvieron al restar el índice de agitación posterior a la intervención, a los índices previos a la intervención.

Diferencia Neta de los Índices de Agitación (Pre-Post Test)			
Grupo Control		Grupo Experimental	
Participante	Puntaje	Participante	Puntaje
1	0	1	17
2	1	2	2
3	0	3	9
4	0	4	0
5	0	5	19
6	2		
7	0		
8	0		
9	-3		
10	-5		
11	-3		

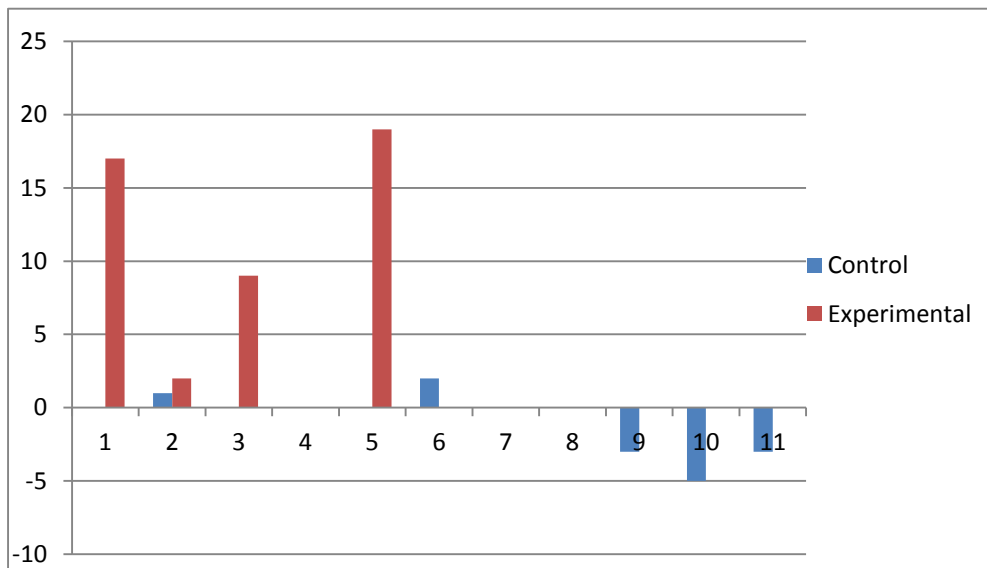


Figura 4. Diferencias en los promedios de los índices de agitación de los participantes

El análisis individual de los ítems del test fue de dos maneras distintas. Cuando los coeficientes de un grupo variaban, y el del otro no lo hacían, se identifica una diferencia significativa. Por otro lado, cuando los dos coeficientes variaban, entonces se realizó un T-test two sample.

A continuación un ejemplo de cómo se realizó la tabulación para el análisis de cada ítem, utilizando los coeficientes de diferencia entre el post y pre test. Estos datos son los cuales se ingresaron a Minitab, para realizar un T-test two sample.

Tabla 3. Diferencias de los resultados obtenidos en el ítem 21 (Inquietud Generalizada):

Esta tabla muestra la diferencia total de cada participante en el ítem 21.

Ítem 21: Inquietud Generalizada	
Control	Experimental
0	2
0	2
0	0
0	0
0	2
0	
0	
0	
-3	
-5	
-4	

Resultados

Resultados del Análisis de Índices Totales de Agitación

Para comprobar la hipótesis de que la Terapia de los Sentidos, reduce los niveles de agitación en pacientes con la Enfermedad de Alzheimer, se realizó un T-test de medidas independientes (T-test two sample) de las diferencias de los niveles de agitación de los pacientes del grupo control con los del grupo experimental (la diferencia de los niveles se obtuvo al restar los niveles de agitación posteriores al tratamiento a los niveles de agitación previos al tratamiento). Los resultados demostraron que no existe una diferencia significativa ($T = -2.61$; $P = >0.05$), negando la hipótesis propuesta. Sin embargo la diferencia es cercana al valor esperado ($P = 0.059$), y estadísticamente podemos decir que el tratamiento redujo los niveles de agitación con una probabilidad de error del 5.9%. La media del grupo experimental fue de ($\bar{X}=9.40$) y la del grupo control ($\bar{X}=-0.73$), es decir que el grupo experimental mejoró/disminuyó sus niveles de agitación notablemente y el grupo control empeoró/aumentó sus niveles de agitación ligeramente.

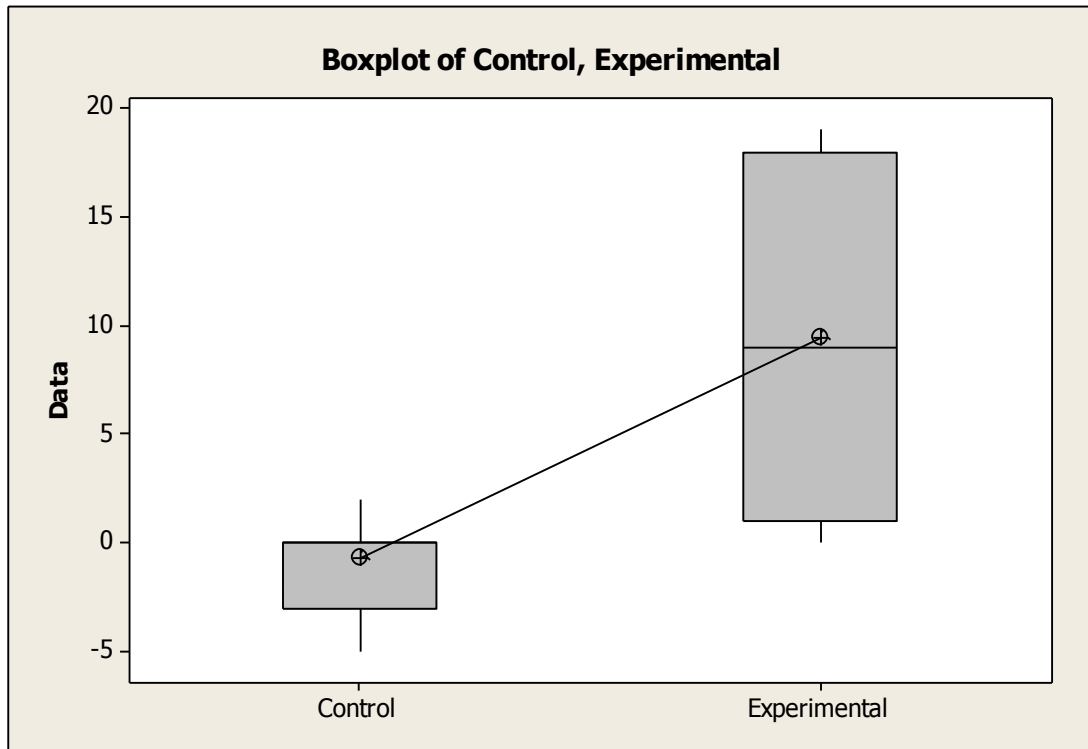


Figura 5. Comparación de los promedios de mejoría en síntomas de agitación de los participantes del grupo control y experimental (Figura obtenida de Minitab)

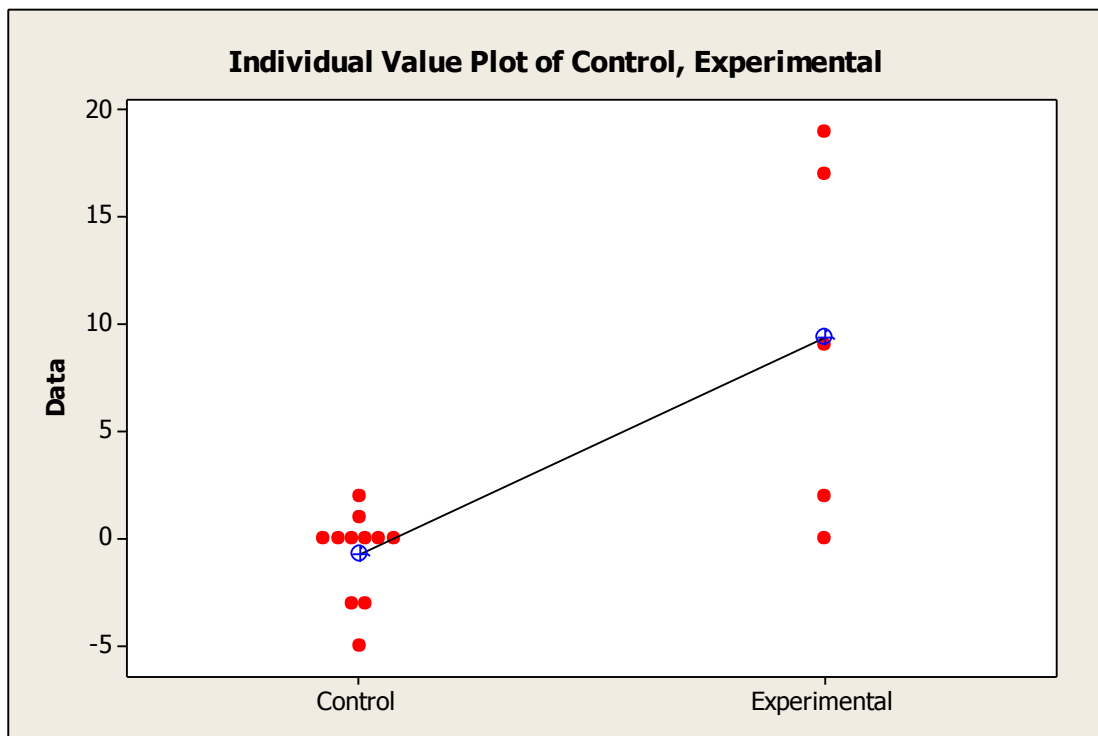


Figura 6. Distribución y comparación de los índices de agitación (obtenida de Minitab)

Resultados del análisis de cada ítem

La Terapia de los Sentidos Demostró efectividad en reducir algunos síntomas de agitación y no en otros. El grupo experimental mostro una mejoría en sus síntomas en relación al grupo control, que no mostro cambios en los ítems 5 (Arrojar objetos), 12 (Deambulamiento), 14 (Intentar llegar a un lugar diferente), 18 (Esconder objetos), 19 (Recolectar objetos), 22 (Gritar), 24 (Maldecir o realizar agresiones verbales), 26 (Ruidos extraños), 27 (Quejas constantes), 28 (Negativismo) y 29 (Solicitar ayuda innecesaria constantemente). Por otro lado, el grupo experimental mostro empeorar en relación al grupo control, que no mostro cambios en los ítems 8 (Escupir), 10 (Destruir propiedad ajena/objetos), 13 (Vestirse inapropiadamente) y 20 (Manierismos repetitivos). Finalmente, ambos grupos no mostraron cambios en los ítems 1 (Golpear a otros o a sí mismo), 2 (Patear), 3 (Agarrar a la gente), 4 (Empujar), 6 (Morder), 7 (Rascar), 9 (Lastimar al resto o a sí mismo), 15 (Caerse intencionalmente), 16 (Comer/beber sustancias inapropiadas) y 17 (manejar objetos inapropiadamente) los cuales siempre se mantuvieron en 0, y en el ítem 23 que se elevó en un punto en ambos grupos.

Los ítems 21 (Inquietud generalizada) y 25 (Preguntas/oraciones repetitivas) fueron casos especiales, ya que hubo variaciones en ambos grupos. Por este motivo, se realizó un T-test de medidas independientes (T-test two sample) de las diferencias de los niveles de agitación de los pacientes del grupo control con los del grupo experimental. Los resultados demostraron que si existe una diferencia significativa en el ítem 21 ($T = -3.02$; $P = 0.01$), con una media del grupo experimental ($x = 1.20$) mayor al del control ($x = -1.09$) y en el ítem 25 ($T = -1.24$; $P = 0.282$), con una media del grupo experimental ($x = 2.00$) mayor al del control ($x = 0.273$).

Análisis de los Resultados

La Terapia de los Sentidos es un tratamiento multi-factorial, que utiliza varias modalidades de distintas terapias. Por este motivo, el análisis de los resultados se va a realizar desde cada uno de los componentes que conforman a la terapia y finalmente de su conjunto, es decir, de la terapia como tal.

La musicoterapia es uno de los componentes de la Terapia de los sentidos, y uno de los más relevantes por su efecto sobre la agitación, ya que ha demostrado resultados consistentes en reducir significativamente este tipo de sintomatología (Nugent, 2002). En adición, la música terapia ha demostrado reducir conductas problemáticas, mejora las interacciones y relaciones sociales de los pacientes, y promueve sensaciones de pertenencia, aunque por supuesto los resultados variarían según el estilo que se aplique (Nugent, 2002) (Pollack y Namazi, 1992).

En la actualidad, la música-terapia se ha establecido como una terapia común para reducir los síntomas de agitación en la Enfermedad de Alzheimer, sin embargo no es claro su mecanismo de funcionamiento, y en general los mecanismos terapéuticos de la música en las personas (Chanda y Levitin, 2013). Uno de los mecanismos implicados en sus efectos terapéuticos sobre la salud (mental y física) y en el bienestar se atribuye a sus efectos a nivel neuroquímicos y sus consecuencias en la esfera psicofisiológica. Algunos de los dominios psicofisiológicos estudiados son la recompensa, motivación y placer, el estrés y la excitación, la inmunidad y la filiación social. A continuación vamos a explorar más estos aspectos y describir como se relacionaron con la terapia y los resultados obtenidos.

La recompensa, motivación y placer son un dominio controlado por la dopamina y opioides (Chanda y Levitin, 2013), y son aspectos evolutivos intrínsecos a nuestra especie. El efecto de recompensa de la música, se debería a una elevada neurotransmisión de dopamina en la vía meso-cortico-límbica (incluyendo áreas como en núcleo accumbens y el área

tegmental ventro-lateral) (Chanda y Levitin, 2013). Es interesante notar que la música compartiría vías neurales y estructuras neuroanatómicas implicadas con el “sistema de recompensa” que activan muchas drogas de abuso (Chanda y Levitin, 2013). En adición, la música liberaría opioides endógenos (Chanda y Levitin, 2013).

En este dominio (recompensa, motivación y placer) podemos concluir con que la música es definitivamente una actividad placentera, que brinda una recompensa, y que motiva repetir esta actividad (escuchar música). Aplicando estos conceptos a la intervención realizada a los pacientes con Alzheimer, se puede señalar varias implicaciones en el curso y los resultados de la terapia. En primer lugar, la música-terapia es una actividad placentera, que disfrutaron los participantes, y en segundo lugar, la terapia en sí, resulta ser un factor motivante para los pacientes, es decir, que ellos van a desear repetir esta actividad por voluntad propia. Este aspecto fue fundamental para la intervención realizada ya que los pacientes siempre mostraron y comunicaron disfrutar la terapia y se sentían entusiasmados de realizarla nuevamente. Esto se evidencio con sonrisas, risas, relajación y otras emociones positivas durante la terapia, además de la participación activa y voluntaria de los pacientes, donde también sugirieron canciones para la próxima sesión y expresaron su entusiasmo de realizar esta actividad nuevamente.

Otra modalidad de la musicoterapia utilizada en la intervención, fue la de combinar música considerara relajante (*new age*, ambiental o clásica) acompañada de ejercicios de relajación (respiración, visualización y movimientos guiados). Esta intervención afectaría un segundo dominio de relevancia, ya que esta técnica tiene la capacidad de la música de influenciar en los niveles de estrés, excitación y control emocional, mediante un mecanismo de regulación neuro-endocrino (Chanda y Levitin, 2013). El mecanismo regularía principalmente el eje del hipotálamo, la hipófisis y las glándulas suprarrenales, reduciendo la secreción de la hormona adreno-corticotropica, y consecuentemente del cortisol y la

adrenalina (Chanda y Levitin, 2013). En adición, destacan las propiedades de la música sobre el sistema nervioso simpático, con la “habilidad de modular el ritmo y pulso cardiaco, la presión sanguínea, la temperatura corporal y la tensión muscular” (Chanda y Levitin, 2013, 99. 183). Este efecto dependería del estilo de música, la música estimulante como el techno aumentaría el ritmo cardiaco y la relajante lo disminuiría (Lundqvist, L., Carlsson, F. Hilmersson, P. y Juslin, P., 2009). Este efecto se ha explicado con la propuesta de que la música estimulante simula estímulos evolutivos que producirían alerta y la música relajante estímulos que producirían bienestar (Chanda y Levitin, 2013).

El sistema inmune, se suele encontrar deteriorado en estos pacientes, por la edad, el estrés y el curso de enfermedades (Chanda y Levitin, 2013). Afortunadamente, la función del sistema inmune se puede alterar positivamente por factores psicológicos (emociones) y ambientales (estilo de vida) (Barak, 2006). Afortunadamente, la musicoterapia de cantar y tocar instrumentos en grupo ha demostrado estimular el funcionamiento del sistema inmune, probablemente por la sensación de bienestar, relajación y placer que le precede (Chanda y Levitin, 2013).

Finalmente, la musicoterapia parece promover la filiación social, resultando en mayor segregación de oxitocina (Chanda y Levitin, 2013). Esta hormona neurohipofisaria estaría implicada en la regulación positiva de conductas complejas y subjetivas como el reconocimiento social, el apego en las relaciones inter-personales, los comportamientos, altruistas y los niveles de ansiedad (Lee, Macbeth, Pagani y Young, 2009).

Por otro lado, el aspecto de rehabilitación neuropsicológica por medio de integración sensorial lingüística y estimulación perceptiva, afecta a las conductas agitadas de manera indirecta a las conductas agitadas, bajo el principio neuropsicológico de que “toda alteración neuropsicológica conlleva siempre efectos cognitivos y emocionales” (Benedet, 2002, p.

26).Es decir, al tratar las alteraciones neuropsicológicas, se afecta positivamente otras áreas del paciente, como los comportamientos agitados, brindándole en general mayor bienestar y estabilidad.

La musicoterapia conlleva muchos beneficios que pueden ser probados y explicados científicamente. Su principal mecanismo de trabajo se debería a dos aspectos, el de la música como tal, y la actividad psico-social que esta terapia implica. De este modo, por medio de la regulación de varios neurotransmisores y hormonas, la terapia logra una respuesta positiva en el paciente, reduciendo conductas problemáticas agitadas.

En conclusión, definitivamente existe fundamentos teóricos y modelos explicativos según la neuropsicología y la neuroquímica que logran explicar la efectividad de la Terapia de los Sentidos.

Importancia del estudio

Potencialmente, este estudio podría contribuir a la literatura de tratamientos no-farmacológicos de la Enfermedad de Alzheimer, en especial de los tratamientos enfocados en los sentidos, su estimulación e integración. El estudio es de especial relevancia para el Ecuador, ya que la muestra y los investigadores son ecuatorianos.

En el plano académico, la contribución de haber creado un estudio exploratorio con diseño y rigor experimental el cual produjo algunos resultados significativos, es la de proponer un modelo de terapia relativamente original que recopila elementos de otras terapias populares y aplicarlo en una muestra de nacionalidad poco estudiada. Sin embargo, las investigaciones al respecto siguen siendo insuficientes, y es mi deseo que se sigan replicando investigaciones similares.

En un plano profesional, la terapia es de relevancia para los profesionales de la salud dedicados a tratar la enfermedad de Alzheimer (enfermeros geriátricos, médicos geriátricos,

médicos neurólogos, médicos psiquiatras, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, neuropsicólogos, psicólogos clínicos, entre otros), ya que brinda una herramienta efectiva, fácil de aplicar y con resultados clínicamente significativos a corto plazo.

El estudio también es de relevancia para los pacientes con la Enfermedad de Alzheimer los cuales se pueden beneficiar de esta terapia, logrando reducir algunas de sus conductas agitadas y disfrutando el proceso. Más aun, la investigación es de relevancia para toda la sociedad al implicar una terapia sencilla, efectiva, rápida y económica que se encarga de un problema de salud pública. Por lo tanto, se debería promover el uso de esta terapia y otras similares, para acompañar el tratamiento farmacológico etiológico. En adición, se podría capacitar a distintos profesionales de la salud o no-profesionales de la salud en esta terapia para que pueda ser aplicada a gran escala

Resumen de sesgos del autor

El estudio definitivamente presenta sesgos, los cuales pudieron influenciar en los resultados obtenidos.

El más notable, es que todos los participantes del estudio, reciben otro tipo de tratamientos en la fundación TASE, enfocados en el área psico-social (actividades de interacción social entre pares y con el personal), el área sensorio-motriz y salud (actividades de desarrollo motriz como la pintura, y ejercicios físicos como caminata, estiramientos, levantamiento de pesas livianas, etc.), y el área cognitiva (ejercicios de memoria). En conclusión, sería lógico esperar que sus niveles de agitación disminuyan en la ausencia del tratamiento propuesto. Sin embargo, el sesgo se reduce al tomar en cuenta que los pacientes del grupo control también reciben este tratamiento, y el hecho de que no todos los participantes mejoraron necesariamente.

El segundo aspecto, es la falta de conocimiento respecto a la condiciones de los participantes. Ya que no se solicitó información, ni seguimiento del tratamiento farmacológico que sigan los pacientes y los cambios en el mismo (un cambio de medicación por ejemplo, podría elevar o disminuir temporalmente los niveles de agitación), o eventos vitales que puedan alterar su humor y comportamiento (e.g. peleas familiares). En adición, no se tomó en cuenta otras enfermedades o trastornos mentales pre y co-mórbidos, que puedan afectar sus conductas.

En tercer lugar, se confió en el diagnóstico comunicado por la fundación TASE y no se comprobó por otros medios el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer. Por este motivo, existe la probabilidad de que algún paciente posea otro tipo de demencia, la cual respondería distinto al tratamiento.

En cuarto lugar, la muestra del estudio fue bastante homogénea respecto a sus características demográficas. La gran mayoría de los participantes fueron de sexo femenino (aproximadamente el 68.8 %), y de igual manera pertenecían a un nivel socio-económico medio-alto. Aunque, si bien una buena posición económica y un buen nivel socio-cultural pre-mórbido son factores de mejor pronóstico, esto también se reflejaría en el grupo control.

Definitivamente existieron variables de sesgo y existe conciencia de algunas y no de otras, por lo que solo se puede especular. Sin embargo, el diseño de la investigación reduce el sesgo que pueda haber existido.

CONCLUSIONES

Respuestas a las preguntas de investigación

A continuación vamos a responder en orden a las preguntas de investigación planteadas inicialmente.

¿Funciona la Terapia de los Sentidos como tratamiento para reducir los síntomas de agitación en pacientes ecuatorianos con la Enfermedad de Alzheimer? Sí funciona. Sin embargo su efecto es evidente en determinadas conductas y en otras no. Por ejemplo, los pacientes del grupo experimental redujeron conductas como: arrojar objetos, deambulamiento, intentar llegar a un lugar diferente, esconder objetos), recolectar objetos, inquietud generalizada, gritar, maldecir o realizar agresiones verbales), realizar preguntas u oraciones repetitivas, ruidos extraños), quejas constantes), negativismo) y solicitar ayuda innecesaria constantemente. Por otro lado, el grupo experimental mostro empeorar en relación al grupo control en conductas como: destruir propiedad ajena/objetos), vestirse inapropiadamente y realizar manierismos repetitivos).

¿Hasta qué punto se pueden reducir los síntomas de agitación mediante la Terapia de los Sentidos en los pacientes ecuatorianos con la Enfermedad de Alzheimer? Se puede causar una reducción clínicamente significativa a corto plazo, pero solo en determinados síntomas.

¿La Terapia de los Sentidos reduce más algunas conductas agitadas, en relación con otras? Sí, es precisamente lo que sucedió. Esta terapia redujo los niveles de agitación significativamente en algunos síntomas y no tuvo efecto en otros.

Limitaciones del estudio

Las limitaciones fueron evidentes en la investigación, aunque existieron pocas.

El factor limitante de mayor relevancia fue el tamaño de la muestra, ya que es demasiado pequeño, lo cual dificulta la generalización de los datos y el análisis estadístico. En adición, el hecho de que la muestra haya sido demasiado homogénea (en cuanto a nivel social y económico, nacionalidad, y región de vivienda), también dificulta la generalización de los datos.

La investigación también tuvo la limitación de solamente utilizar una herramienta psicométrica, dejando de lado otros aspectos que pudieron haber sido alterados por la terapia. Es decir, esta investigación se enfocó y propuso medir solamente los síntomas de agitación, y no los del estado de ánimo o cognitivos. De igual manera, es limitante que el punto de vista de la investigación se realice desde un enfoque exclusivamente psicológico, ya que pudieron existir cambios fisiológicos y biológicos en los pacientes como resultado de la terapia

Recomendaciones para futuros estudios

El estudio presente puede y debería servir como modelo exploratorio para futuros estudios similares, los cuales deberían cubrir las limitaciones y sesgos ocurridos, y que además puedan servir como confirmación o refutación de los resultados presentados. Se sugiere a futuro, que se realicen estudios que sigan diseños experimentales similares, ateniéndose al modelo experimental puro, y a la recolección de datos longitudinal.

A diferencia del estudio presente, la selección de los participantes debería tener criterios más rígidos de exclusión y cláusulas de compromiso durante el tratamiento (siguiendo todas las reglas de la bio-ética). Esto se podría realizar, por medio de una entrevista y la entrega de un consentimiento informado al paciente y su cuidador principal, donde se explore aspectos del paciente y se comprometa a su cuidador principal a mantener

comunicación constante con el investigador. Las decisiones de exclusión se realizarían por un consenso de los investigadores ayudados de la entrevista, tomando en cuenta los objetivos de la investigación. Se podría excluir pacientes con enfermedades concomitantes, o que estén consumiendo medicamentos que influyeran los niveles de agitación, de igual forma a los participantes que desarrollen una enfermedad o comiencen una terapia farmacológica que tenga el efecto mencionado. En general, se debería excluir a los participantes que presenten variables de sesgo significativas. Un ejemplo de esto, es que en la entrevista se averigüe con exactitud (si es necesario se debería hablar con el médico del paciente) el tratamiento farmacológico que está siguiendo el participante y se debería informar a los investigadores si existe un cambio en el mismo, así se podría evitar la situación de que el paciente sea recetado durante el tratamiento fármacos que empeoren o mejoren sus síntomas.

Otro aspecto consecuente a considerar de relevancia, sería la comunicación constante de los investigadores con el cuidador principal, para informar de cambios en la dieta, eventos vitales, problemas sociales, etc., que puedan influenciar significativamente en el tratamiento.

En adición, en la entrevista, se debería solicitar datos personales y demográficos extra se puede realizar nuevas correlaciones entre determinados factores y la evolución de los síntomas agitados, con el afán de predecir variables protectoras y perjudiciales para el pronóstico del tratamiento.

Otro aspecto que debería cambiar, es que la muestra debería más grande y heterogénea (tomando en cuenta participantes de distintos niveles sociales y económicos, y regiones del país), aunque mantendría dos aspectos fundamentales: El primero, es un límite de edad de mayores de 65 años, ya que como se mencionó en la revisión literaria, la Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (antes de los 65 años) consistiría en un fenómeno clínicamente distinto y que los pacientes sean de nacionalidad ecuatoriana o similares (de países latinoamericanos o mejor aún, andinos).

Para futuros estudios sería ideal combinar perspectivas psicológicas, con perspectivas médicas y, biológicas, para analizar la influencia del tratamiento a mayor nivel. Por este motivo, se recomienda incluir en las investigaciones a otros profesionales de la salud, afines a la psicología.

La frecuencia del tratamiento y el método podrían mantenerse iguales, ya que es coherente y bien estructurado, con una frecuencia ideal. De igual manera el análisis estadístico puede realizarse de la misma manera.

Resumen General

La población de adultos mayores en Latinoamérica y el Ecuador, es cada vez mayor, por lo que enfermedades comunes a esta edad, como la enfermedad de Alzheimer están adquiriendo mayor relevancia y preocupación social. En adición, el tratamiento farmacológico sintomático de la agitación no ha mostrado ser ideal. El presente estudio propone un tratamiento llamado “Terapia de los Sentidos” que combina técnicas de la musicoterapia y la neuropsicología clínica (principalmente la integración verbal-sensorial y la estimulación sensorial), la cual busca reducir síntomas de agitación en pacientes con la enfermedad de Alzheimer.). La herramienta psicométrica utilizada para medir los niveles de agitación fue el “Inventario de Agitación de Cohen-Mansfield”. El diseño de la investigación fue experimental y longitudinal, donde se administró el tratamiento solo a un grupo experimental (n=5) y se utilizó al otro como grupo control (n=11), y los datos se recolectaron antes y después de la intervención en ambos casos. Los resultados demuestran que los índices de agitación globales no disminuyeron de manera estadísticamente significativa en su totalidad, aunque estuvieron cerca ($t = -2.61$; $p = 0.059$). Sin embargo, existieron diferencias significativas (mejoría) en determinados síntomas (ítems del inventario 5, 12, 14, 18, 19, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29), pero no en otros (ítems del inventario 8, 10, 13, 20). Además, no se

pudo evaluar todos los síntomas ya que algunos no existieron en ningún paciente. Por ejemplo, ambos grupos no mostraron cambios en los ítems 1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 15, 16 y 17 los cuales siempre se mantuvieron en 0, y en el ítem 23 que se elevó en un punto en ambos grupos.

La conclusión es que la terapia es efectiva en reducir los síntomas de agitación en pacientes con la enfermedad de Alzheimer, y aunque no se logró comprobar su eficacia en todas las conductas señaladas del inventario, si se lo logró en varias.

REFERENCIAS

- Abella, H. (2009) Report from SNM: PET Imaging of Brain Chemistry Bolsters Characterization of Dementias. *Diagnostic Imaging*
- Abramov, A., Canevari, L., y Duchen, M. (2004) Calcium signals induced by amyloid beta peptide and their consequences in neurons and astrocytes in culture. *Biochim. Biophys. Acta* 1742 (1–3): 81–7
- Alonso, A., Zaidi, T., Novak, M., Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K. (2001). Hyperphosphorylation induces self-assembly of tau into tangles of paired helical filaments/straight filaments. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98 (12): 6923–8
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (Forth Edition Text Revised). Washington, D.C.: American Psychiatric Association
- Barak, Y. (2006) The immune system and happiness. *Autoimmun. Rev.* 5, 523–527
- Barker, M., Greenwood, K., Jackson, M. y Crowe, S. (2004). Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs* 18 (1): 37–48.
- Bakulski, K., Rozek, L., Dolinoy, D., Paulson, H., y Hu, H. (2012). Alzheimer's Disease and Environmental Exposure to Lead: The Epidemiologic Evidence and Potential Role of Epigenetics. *Current Alzheimer Research*, 9(5), 563-573.
- Benedet, M.J. (2002). Fundamento teórico y metodológico de la neuropsicología cognitiva. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.
- Billingsley M. y Kincaid R (1997). Regulated phosphorylation and dephosphorylation of tau protein: effects on microtubule interaction, intracellular trafficking and neurodegeneration. *Biochem. J.* 323 (3): 577–91
- Bird, A. (2007). Perceptions of epigenetics. *Nature* 447 (7143): 396–8.

- Blennow, K., de Leon, M.J., y Zetterberg, H. (2006) Alzheimer's Disease. *Lancet*; 368(9533):387–403
- Bobinski, M., de Leon M., Wegiel, J., Desanti, S., Convit, A., Saint Louis, L., Rusinek, H. y Wisniewski, H. (2009) The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neuroscience*; 95(3):721-5.
- Bonder, B. (1994) Psychotherapy for individuals with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis AssocDisord*; 8 (3):75-81
- Bonte, F., Harris, T., Hynan, L., Bigio, E. y White, L. (2006) Tc-99m HMPAO SPECT in the Differential Diagnosis of the Dementias with Histopathologic Confirmation. *ClinNucl Med*. 2006;
- Browne, C. J. y Shlosberg, E. E. (2006). Attachment theory, ageing and dementia: A review of the literature. *Aging & Mental Health*, 10(2), 134-142.
- Burns, A., Guthrie, E., Marino-Francis, F., Busby, C., Morris, J., Russell, E., Margison, F., Lennon, S. y Byrne, J. (2005) Brief psychotherapy in Alzheimer's disease: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 187:143-7.
- Campbell N., Reece J. (2007) Biología (Séptima Edición). Editorial Médica Panamericana
- Carlson, N. (2007) Fisiología de la Conducta. Madrid: Pearson Education
- Casey, D. Antimisiaris, D. y O'Brien, J. (2010) Drugs for Alzheimer's disease: Are They Effective. *Pharmacy and Therapeutics*. 35(4): 208–211.
- Cecil, K., Brubaker, C., Adler, C., Dietrich, K., Altaye, M., Egelhoff, J., Wessel, S; Elangovan, I., Hornung, R., Jarvis, K. y Lanphear, B. (2008) Decreased Brain Volume in Adults with Childhood Lead Exposure. *PLoS Medicine* 5 (5): e112.

- Chapados, C. y Levitin, D.J. (2008) Cross-modal interactions in the experience of musical performances: physiological correlates. *Cognition* 108, 639–651
- Chanda, M., y Levitin, D. J. (2013). The neurochemistry of music. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(4), 179-193.
- Chouinard, G. (2004). Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. *J Clin Psychiatry* 65 (5): 7–12
- Cohen-Mansfield (1991) Instruction Manual for the Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI). Maryland: The Research Institute of the Hebrew Home of Greater Washington.
- Cohen-Mansfield, J., y Billig, N. (1986). Agitated behaviors in the elderly: I. A conceptual review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 34(10), 711-721.
- Cohen-Mansfield, J., Marx, M. S., y Rosenthal, A. S. (1990). Dementia and agitation in nursing home residents: How are they related? *Psychology and Aging*, 5(1), 3-8.
- Donath, C., Winkler, A., Gressel, E. y Luttenberger, K. (2011). Day care for dementia patients from a family caregiver's point of view: a questionnaire study on expected quality and predictors of utilization- Part II. *BMC Health Services Research*, 11(76), 1-7.
- Duce, J., Tsatsanis, A., Cater, M., James, S., Robb, E., Wikke, K., Leong, S., Perez, K., Johanssen, T. ...Bush, I. (2010) Iron-Export Ferroxidase Activity of β - Amyloid Precursor Protein Is Inhibited by Zinc in Alzheimer's Disease. *Cell* 142 (6): 857–67.
- Edlund, C, Söderberg, M, Kristensson, K (1994) Isoprenoids in aging and neurodegeneration. *Neurochemistry international* 25 (1): 35–8
- Ellison, J. (2008). Agitation in dementia: Update and prospectus. *Psychiatric Times* 25 (2).
- Eubanks, L. (2006) A Molecular Link Between the Active Component of Marijuana and Alzheimer's Disease Pathology. *Molecular Pharmaceutics.*; 3(6):773–7

- Ferri, C. (2005) et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366. 2112–2117.
- Festa, E.K., Insler, R.Z., Salmon, D.P., Paxton, J., Hamilton, J.M. y Heindel, W.C. (2005) Neocortical disconnectivity disrupts sensory integration in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 19(6):728-38.
- Francis, P., Palmer. A., Snape, M., Wilcock, G. (1999) The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.66:137-147
- Freire, W.B., Rojas, E., Pazmiño, L., Fornasini, M., Tito, S., Buendía, P., Waters, W. F., Salinas, J., y Álvarez P. (2010.) Encuesta Nacional de Salud, Bienestar y Envejecimiento SABE 1 – 2009-2010. Quito
- Geula, C. y Mesulam, M. (1995) Cholinesterases and the Pathology of Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1995;9 Suppl 2:23–28.
- Gitlin, L. N., Corcoran, M., Winter, L., Boyce, A. y Hauck, W. (2001). A randomized, controlled trial of a home environmental intervention: Effect on efficacy and upset in caregivers and on daily function of persons with dementia. *The Gerontologist*, 41, 4-14.
- Golparvar, M., Saghaei, M., Sajedi, P., y Razavi, S. (2004). Paradoxical reaction following intravenous midazolam premedication in pediatric patients– a randomized placebo controlled trial of ketamine for rapid tranquilization. *Pediatric Anesthesia*, 14(11), 924-930.

- Guerreiro, R., Wojtas, Al., Bras, J., Carrasquillo, M., Rogaeva, E., Majounie, E., Cruchaga, C., Sassi, C., Younkin, S., et al (2012). TREM2 variants in Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*
- Ikonomovic, M., Klunk, W., Abrahamson, E. Mathis, C., Price, J., Tsopelas, N., Lopresti, B., Ziolk, S., Bi, W. ...DeKosky, S.T. (2008) Post-mortem Correlates of in Vivo PiB-PET Amyloid Imaging in a Typical Case of Alzheimer's Disease. *Brain*; 131(Pt 6):1630–45.
- Iqbal K. (2005) Tau Pathology in Alzheimer Disease and Other Tauopathies. *Biochim Biophys Acta*. 1739(2–3):198–210
- Jeong, Y., Kim, J., Yoo, J., Lee, S., Kim, H. y Suh, Y. (2011). Environmental enrichment compensates for the effects of stress on disease progression in Tg2576 mice, an Alzheimer's disease model. *Journal Of Neurochemistry*, 119(6), 1282-1293.
- Jonsson, T., Stefansson, H., Steinberg, S., Jonsdottir, I., Jonsson, P., Snaedal, J., Bjornsson, S., Huttenlocher, J., Levey, AI, Lah, J.J. (2012). Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*
- Kukull, W. (1995) Solvent Exposure as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Case-control Study. *Am J Epidemiol*. 1995; 141(11):1059–71; discussion 1072–9. PMID 7771442.
- Lacor P., (2007) A β Oligomer-Induced Aberrations in Synapse Composition, Shape, and Density Provide a Molecular Basis for Loss of Connectivity in Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroscience*. 2007; 27(4):796–807
- Lahiri. D, y Maloney, B. (2010) Beyond the signaling effect role of amyloid- β 42 on the processing of A β PP, and its clinical implications. *Exp. Neurol*. 225 (1): p. 51–4
- Lancioni, G., Cuvo, A. y O'Reilly, M. (2002) Snoezelen: an overview of research with people with developmental disabilities and dementia. *Disability and Rehabilitation*. Vol 24.N4.175 – 184

- Lauren J. (2009) D/ Cellular Prion Protein Mediates Impairment of Synaptic Plasticity by Amyloid- β Oligomers. *Nature*; 457 (7233):1128–32.
- Lee, H.J, Macbeth, A.H., Pagani, J.H y Young, W.S. (2009). Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog. Neurobiol.* 88 (2): 127–51.
- Licastro, F., Carbone, I., Ianni, M., y Porcellini, E. (2011). Gene Signature in Alzheimer's Disease and Environmental Factors. *The Virus Chronicle. Journal Of Alzheimer's Disease*, 27(4), 809-817.
- Lundqvist, L., Carlsson, F. Hilmersson, P. y Juslin, P. (2009) Emotional responses to music: experience, expression, and physiology. *Psychol. Music* 37, 61–90
- Mahley, R., Weisgraber, K., y Huang, Y. (2006) Apolipoprotein E4: A Causative Factor and Therapeutic Target in Neuropathology, Including Alzheimer's Disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*; 103(15):5644–51.
- Manepalli, J., Desai, A. y Sharma, P. (2009) Psychosocial-Environmental Treatments for Alzheimer's Disease. *Primary Psychiatry*; 16(6):39-47
- Mancuso, C. F., Tanzi, M. G. y Gabay, M. (2004). Paradoxical Reactions to Benzodiazepines: Literature Review and Treatment Options. *Pharmacotherapy*, 24(9), 1177-1185.
- Matsui, T., Ingelsson, M., Fukumoto, H., Ramasamy, K., Kowa, H., Frosch, M.P., Irizarry, M.C. y Hyman, B.T. (2007). Expression of APP pathway mRNAs and proteins in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 1161: 116–23
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. y Stadlan, E. (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): 939–44
- Mejo, S. (1992) Anterograde amnesia linked to benzodiazepines. *Nurse Pract.*(10):44, 49-50.

- Mudher, A. y Lovestone, S. (2002) Alzheimer's disease-do tauists and baptists finally shake hands? *Trends in Neuroscience*. 2002; 25(1):22–26
- Neal, M. y Briggs, M. (2003) Validation therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Nikolaev, A., McLaughlin, T., O'Leary, D. y Tessier-Lavigne, M. (2009) APP Binds DR6 to Cause Axon Pruning and Neuron Death via Distinct Caspases. *Nature*; 457(7232):981–989
- Nistor, M., Don, M., Parekh, M., Sarsoza, F., Goodus, M., Lopez, G.E., Kawas, C., Leverenz, J., Doran, E., Lott, I.T., Hill, M. y Head, E..(2007)Alpha- and beta-secretase activity as a function of age and beta-amyloid in Down syndrome and normal brain. *Neurobiol. Aging* 28 (10): 1493–506.
- Nugent, N. (2002). Agitated behaviours in Alzheimer's Disease and related disorders: Music and music therapy research. *Australian Journal Of Music Therapy*: 1338–50.
- Ortuño, F. (2010) *Lecciones de Psiquiatría*. Madrid: Editorial Medica Panamericana
- Patterson, C., Feightner, J., Garcia, A., Hsiung, G., MacKnight, C. y Sadovnick, A. (2008) Diagnosis and Treatment of Dementia: 1. Risk Assessment and Primary Prevention of Alzheimer Disease. *CMAJ.*; 178(5):548–56.
- Pollack, N. y Namazi, K. (1992). The effect of music participation on the social behavior of Alzheimer's disease patients. *Journal of Music Therapy* 29: 54–67
- Priller, C., Bauer, T., Mitteregger, G., Krebs, B., Kretschmar, H.A. y Herms, J. (2006). Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein. *J. Neurosci.* 26 (27): 7212–21.
- Ramirez-Alvarado, M., Merkel, J. y Regan, L. (2000). A systematic exploration of the influence of the protein stability on amyloid fibril formation in vitro. *PNAS* 97(16): 8979–8984

- Rizzo, G., Martinelli, P., Manners, D., Scaglione, C., Tonon, C., Cortelli, P., Malucelli, E., Capellari, S., Testa, C., Parchi, P., Montagna, P., Barbiroli, B. y Lodi, R. (2008). Diffusion-weighted brain imaging study of patients with clinical diagnosis of corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Brain* 131 (10): 2690–700
- Rondeau, V., Commenges, D., Jacqmin-Gadda, H. y Dartigues, J. (2000) Relation between Aluminum Concentrations in Drinking Water and Alzheimer's Disease: An 8-year Follow-up Study. *Am J Epidemiol.* 2000;152(1):59–66.
- Rupasingh, R., Borrie, M., Smith, M., Wells, J. y Bartha, R (2009) Reduced hippocampal glutamate in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging.* 32(5):802-10
- Sanborn, M., Abelsohn, A., Campbell, M. y Weir, E (2002). Identifying and managing adverse environmental health effects: 3. Lead exposure. *Canadian Medical Association Journal* 166 (10): 1287–92.
- Selkoe, D. y Podlisny, M. (2002). Deciphering the genetic basis of Alzheimer's disease. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 3: 67–99.
- Shaffer, J., Petrella, J., Sheldon, F., Choudhury, K., Calhoun, V., Coleman, R. y Doraiswamy, P. (2013) Predicting cognitive decline in subjects at risk for Alzheimer disease by using combined cerebrospinal fluid, MR imaging, and PET biomarkers. *Radiology.* 266(2):583-91
- Stewart, S. (2005) The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry.* 66: 9-13
- Szekely, C., Breitner, J. y Zandi, P. (2007). Prevention of Alzheimer's Disease. *Int Rev Psychiatry.*; 19(6):693–706

- Szekely, C., Town, T. y Zandi, P. (2007) NSAIDs for the Chemoprevention chemoprevention of Alzheimer's disease. *Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Diseases; The COX-2 Controversy. Series: Subcellular Biochemistry.* 42 (11).
- Tombaugh, T. y McIntyre, N. (1992) The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc.* (9):922-35.
- Turner, P., O'Connor, K., Tate, W. y Abraham, W. (2003). Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. *Prog. Neurobiol.* 70 (1): 1–32.
- Waring, S. y Rosenberg, R. (2008) Genome-wide Association Studies in Alzheimer Disease. *Arch Neurol.* 2008; 65(3):329–34
- Woods, B., Spector, A., Jones, C., Orrell, M. y Davies, S. (2005) Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database of Systematic. Reviews* (2).
- World Health Organization (2012). *Dementia: A public Health Priority.* Geneva: World Health Organization
- Yoshikai, S., Sasaki, H., Doh-ura, K., Furuya, H. y Sakaki, Y. (1990). Genomic organization of the human amyloid beta-protein precursor gene. *Gene* 87 (2): 257–63
- Zeisel, J. y Raia, P. (2000) Non-pharmacological Treatment for Alzheimer's Disease: A mind-brain approach. *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias.* 6
- Zettler, J. (2008). Effectiveness of simulated presence therapy for individuals with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Aging & Mental Health,* 12(6), 779-785.
- Ziegler-Graham, K., Brookmeyer, R., Johnson, E. y Arrighi, H. (2008) Worldwide variation in the doubling time of Alzheimer's disease incidence rates. *Alzheimer's and Dementia.* 4 (5): 316–323.

