

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGIA.

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**INFLUENCIA DE LA ESTIMULACIÓN COGNITIVA EN LA
NEURORREPARACIÓN TRAS EL ICTUS ISQUÉMICO**

Isabel Jiménez Martín

Directores:

Prof. José Castillo Sánchez

Prof. Montserrat Corral Varela

El **Prof. Dr. José Castillo Sánchez**, Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela, Coordinador del Laboratorio de Investigación en Neurociencias Clínicas (LINC) y Director del Área de Neurociencias del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, y la **Profa. Dra. Montserrat Corral Varela**, Profesora Titular del Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología.

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo titulado "*INFLUENCIA DE LA ESTIMULACIÓN COGNITIVA EN LA NEURORREPARACIÓN TRAS EL ICTUS ISQUÉMICO*" ha sido realizado bajo su dirección, por la licenciada en Psicología Dña. **Isabel Jiménez Martín**, y se encuentra en condiciones de ser presentado y defendido como Tesis Doctoral ante el tribunal correspondiente en la Universidad de Santiago de Compostela.

Santiago de Compostela, Abril 2012.

Prof. Dr. José Castillo Sánchez

Profa. Dra. Montserrat Corral Varela

Este trabajo ha sido financiado con ayudas concedidas por la Xunta de Galicia para la edición e impresión del cuaderno de estimulación para pacientes tras el ictus.

A Manuel,

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a mis tutores de tesis el apoyo y la paciencia que han mostrado conmigo para hacer este trabajo. Al Prof. José Castillo, quiero agradecer no sólo el introducirme en el mundo de la investigación científica y empujarme a buscar respuestas biológicas, e incluso moleculares, donde antes sólo hubiera buscado respuestas conductuales, sino también por abrir su punto de vista y apostar por una disciplina que le era ajena, incluyéndome en su equipo de investigación a pesar de pertenecer a otro ámbito y facilitándome el poder trabajar con pacientes neurológicos. A la Profa. Montserrat Corral, quiero agradecer su paciencia con mi forma de trabajar, tan sesgada por la clínica y el ámbito médico y por enseñarme a ser rigurosa y metódica sin dejar de ser práctica y sin olvidar el ámbito al que pertenezco. A ambos muchas gracias.

Quiero continuar agradeciendo al Dr. Miguel Blanco, el apoyo profesional que me ha prestado durante estos últimos años, y por transmitirme su ilusión por la investigación y por la clínica, así como, junto con Susana Bembibre, la amistad que han demostrado en los momentos más difíciles. Al Dr. Rogelio Leira quiero agradecer sus sabios consejos y a enseñarme a mediar en los conflictos con diplomacia. A las Dras. Susana Arias y Xiana Rodríguez-Osorio, por estar ahí siempre que las he necesitado, y a todos los neurólogos y residentes del Complejo Hospitalario de Santiago por apoyarme en el día a día y por confiar en mi trabajo y animarme a seguir.

Al equipo de enfermería, auxiliares y celadores del servicio de Neurología, tanto de la planta como de las consultas y el hospital de día, su colaboración para la extracción de muestras y para la realización del libro y el DVD, muy especialmente a Raquel Silva, Jaime Rodríguez, Montse Otero y Santiago Neira.

Al departamento de Psicología Clínica y Psicobiología y muy especialmente a la Profa. Marina Rodríguez y a Profa. Montserrat Zurrón su apoyo y sus consejos en el diseño del proyecto y en general durante todo este trabajo, así como por acogerme dentro del grupo de la neuropsicología gallega. Y a María Pouso y María Sabucedo por su esfuerzo en este proyecto y los otros trabajos realizados conjuntamente durante los dos años de colaboración.

Al Laboratorio de Investigación en Neurociencias Clínicas su colaboración en este y otros proyectos, no sólo con la realización de muestras sino con sus consejos y paciencia para explicarme todas mis dudas del ámbito molecular. Pero quiero agradecer especialmente al Dr. Jesús Agulla su apoyo profesional y personal, siempre incansable y desinteresado, solucionándome las cuestiones biológicas, las informáticas y sobre todo para darme una inyección de moral con el café de la mañana.

A mi familia por estar conmigo presentes aunque no estén cerca, y el ser mi válvula de escape y mi sustento, tanto en los buenos como en los malos momentos. Muy especialmente a Ana, que a través del teléfono me motivaba para seguir adelante con la tesis y que siempre a confiado en que lo lograría.

Y por último, quiero agradecer al Dr. Manuel Rodríguez Yañez, el ser siempre algo más de lo que se puede esperar de una persona y el hacer que yo también quiera ser mejor y siempre esté ahí para ayudarme a intentarlo.

GRACIAS A TODOS.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	1
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	1
INTRODUCCIÓN.....	1
1. LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR	1
1.1. La hemorragia intracerebral	1
1.2. El ictus isquémico	2
Epidemiología	2
Clasificación del ictus isquémico.....	3
2. ALTERACIÓN COGNITIVA DEL PACIENTE CEREBROVASCULAR	5
2.1. Perfil cognitivo del paciente vascular	5
2.2. Alteración cognitiva en función del territorio vascular	6
2.3. Clasificación del deterioro cognitivo vascular en función de su origen	10
3. PRONÓSTICO COGNITIVO DE LOS PACIENTES CON ICTUS	14
3.1. Factores asociados a la progresión del deterioro cognitivo	14
3.2. Factores asociados a la recuperación del rendimiento cognitivo	15
Apoyo social y emocional.....	15
El nivel educativo	16
El ejercicio físico	20
La Reserva Cognitiva	23
4. BASES BIOLÓGICAS DE LA RECUPERACIÓN DE LA FUNCIÓN CEREBRAL:.....	28
4.1. Neurogenesis y sinaptogénesis.	29
La potenciación a largo plazo	29
Brotos axonales	30
Formación de espinas dendríticas y sinaptogénesis	31
Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).....	32
Dopamina (Da)	35
Folato y Homocisteína.....	38
4.2. Estrés oxidativo.....	40
8-Hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OHdG).....	40
Glutation	41
4.3. Angiogénesis.....	41
Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).....	42
4.4. Plasticidad y recuperación de la función tras el ictus.....	43

Plasticidad y recuperación de la función motora: -----	43
Plasticidad y recuperación del lenguaje-----	44
Plasticidad y recuperación de otras funciones cognitivas -----	48
5. REHABILITACIÓN COGNITIVA:	52
5.1. Definición y base teórica:	52
5.2. Momento en el que debe realizarse la intervención.....	56
5.3. Técnicas de Rehabilitación	58
El uso de Guías e Información sobre la enfermedad-----	58
Orientación-----	60
Atención y Negligencia -----	61
Memoria -----	64
Lenguaje -----	73
Praxias-----	78
Visopercepción y Agnosias -----	83
Funciones Ejecutivas:-----	88
5.4. Rehabilitación domiciliaria:	95
5.5. La rehabilitación cognitiva en el ictus:.....	97
JUSTIFICACIÓN	109
OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	113
OBJETIVO	113
HIPÓTESIS	113
PACIENTES Y MÉTODOS	117
1. DISEÑO.....	117
2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS PACIENTES	117
2.1 Criterios de inclusión:	117
2.2 Criterios de exclusión:	117
2.3 Grupos experimentales	118
3. VARIABLES DE ESTUDIO	119
3.1. Variables clínicas.....	119
3.2. Variables radiológicas	120
3.3. Variables neuropsicológicas	120
Variables sociodemográficas:-----	120
Estado cognitivo previo: -----	120
Reserva cognitiva y actividades de la vida diaria:-----	121

Estado cognitivo y conductual:-----	121
Grado de estimulación: -----	122
3.4. Variables moleculares.....	122
4. PROTOCOLO DE ESTIMULACIÓN DE LOS PACIENTES	123
4.1. El libro de Estimulación	123
Primer apartado: Información.-----	123
Segundo apartado: Orientación.-----	124
Tercer apartado: Atención.-----	125
Cuarto apartado: Memoria.-----	125
Quinto apartado: Gnosias y Praxias. -----	126
Sexto apartado: Lenguaje.-----	127
Séptimo apartado: Funciones ejecutivas.-----	127
4.2. Indicaciones para el paciente:	128
Información que se debe dar al paciente a la entrega del libro:-----	128
Criterios a seguir para el diseño del plan personalizado. -----	130
Indicaciones según los perfiles de afectación:-----	131
5. ANÁLISIS DE DATOS	134
RESULTADOS	139
1. PACIENTES.	139
2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA.....	139
2.1. Características sociodemográficas y antecedentes de interés.....	139
2.2. Características clínicas y marcadores moleculares de la muestra:	140
2.3. Variables neuropsiquiátricas y funcionales:	142
2.4. Rendimiento cognitivo de la muestra:	142
3. ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR.	144
3.1. Revisión a los 3 meses frente a alta	145
3.2. Revisión al año frente a alta.....	146
4. ANÁLISIS POR TRATAMIENTO:	148
4.1. Pacientes que realizaron el libro	149
4.2. Análisis de los pacientes que realizaron el libro	152
5. ANÁLISIS EN FUNCIÓN DEL BUEN PRONÓSTICO:	153
5.1. Variables asociadas a buen pronóstico funcional a los 3 meses.....	153
5.2. Variables asociadas a buen pronóstico funcional al año.....	157
DISCUSIÓN.....	163

Objetivo 1: Efectividad del programa de estimulación cognitiva	163
Objetivo 2: Papel modulador de otras variables.....	168
LIMITACIONES Y PROPUESTAS DE FUTURO	170
CONCLUSIONES	175
BIBLIOGRAFIA.....	179
ANEXOS	209
ANEXO 1:-----	209

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

En este trabajo se han incluido los acrónimos en el idioma en el que son más utilizados en nuestro país. Algunos de ellos corresponden a términos en inglés, pero se han mantenido en su forma original por ser esta la forma en la que se utilizan habitualmente en el ámbito científico, ya que su modificación podría dar lugar a confusión. En estos casos, incluimos en esta sección una traducción del término en inglés para facilitar su comprensión. Los nombres de las organizaciones se han mantenido en su nombre original.

AIREN: Association internationale pour la recherche et l'enseignement en neurosciences.

AIT: Ataque isquémico transitorio

APT: (Attention Process Trainig) Programa de entrenamiento en el procesamiento de la atención

BDNF: (*Brain-derived neurotrophic factor*). Factor neurotrófico derivado del cerebro.

CADASIL: (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*). Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y con leucoencefalopatía

CBS (cystathione- β -synthase). cistationina- β -sintasa

Cols: Colaboradores

COMT: (Catechol-*O*-methyl transferase) Catecol-*O*-metil transferasa

Da: Dopamina

DCV-ND: Deterioro cognitivo vascular-no demencia

ADN: Ácido desoxirribonucleico

EA: Enfermedad de Alzheimer

e-NOS: (*endothelial- Nitric Oxide Synthases*) oxido-nítrico sintasa endotelial

GCL: Glutamato cisteína ligasa

INE: *Instituto Nacional de Estadística.*

LACI: (*Lacunar infarction*). Infarto lacunar

LTP: (*Long-term potentiation*). Potenciación a largo plazo

M1: Corteza motora primaria

NINDS: Nacional Institute of Neurological Disorders and Stroke

NMDA: N-metil D-aspartato

OCSP: Oxfordshire Community Stroke Project

8-OHdG: 8-Hidroxi-2desoxiguanosina.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PACI: (*Partial anterior circulation infarction*). Infarto parcial de la circulación anterior

POCI: (*Posterior circulation infarction*). Infarto de la circulación posterior

ROS: (*Reactive oxygen species*) especies reactivas del oxígeno

TAC: *Tomografía Axial Computerizada.*

TACI : (*Total anterior circulation infarction*). Infarto total de la circulación anterior

TOAST: Trial of Org 10172 in acute stroke treatment

TrkB: (*Tyrosine kinase receptor*) o Receptor de la tirosina kinasa

INTRODUCCIÓN

JUSTIFICACIÓN

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

PACIENTES Y MÉTODOS

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

INTRODUCCIÓN

1. LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Las enfermedades cerebrovasculares o ictus, están causadas por un trastorno circulatorio cerebral que altera transitoria o definitivamente el funcionamiento de una o varias partes del encéfalo. Existen diversos tipos de ictus según la naturaleza de la lesión producida, el perfil evolutivo, el mecanismo de producción y los hallazgos en neuroimagen. Así, podemos realizar una clasificación inicial de los ictus en función de si son debidos a isquemia cerebral o a hemorragia.

1.1. La hemorragia intracerebral

Las hemorragias intracerebrales se producen por una extravasación sanguínea secundaria a la rotura de un vaso sanguíneo arterial o venoso. Provocan lesión y desplazamiento de las estructuras cerebrales (**Figura 1**). Constituyen el 20% de las enfermedades cerebrovasculares y se pueden dividir en intraparenquimatosas o subaracnoideas. Dentro de las hemorragias intraparenquimatosas, a su vez la podemos subdividir en lobar, profunda, troncoencefálica o cerebelosa, dependiendo de la localización donde se produzca.



Figura 1. Tomografía Axial Computerizada (TAC) de una hemorragia intracerebral.

1.2. El ictus isquémico

Hablamos de ictus isquémico cuando las alteraciones del encéfalo son secundarias a un trastorno del aporte circulatorio debido a una oclusión. Se denomina global cuando afecta a todo el encéfalo y focal cuando sólo afecta a una parte (**figura 2**).

Dependiendo de la duración de los síntomas, podemos clasificarlos en **ataque isquémico transitorio (AIT)**, cuando el déficit neurológico tiene una duración inferior a 1 hora, y en **infarto cerebral o ictus isquémico**, si la alteración se presenta de forma continua durante más de 1 hora y/o existe necrosis tisular confirmada con técnicas de neuroimagen.



Figura 2. TAC de un ictus isquémico focal.

Epidemiología

Las enfermedades vasculares representan la primera causa de mortalidad en los países industrializados, según los datos de la Organización Mundial de la Salud¹. En concreto, la enfermedad vascular cerebral representa la primera causa de discapacidad en el adulto, y la segunda causa de muerte, tras la cardiopatía isquémica, lo cual conlleva un gran impacto socio-sanitario.

Según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE)², en el año 2009 se produjeron en España 120.057 muertes debidas a enfermedades vasculares, de las cuales 35.614 fueron debidas a cardiopatía isquémica y 31.157 a enfermedades cerebrovasculares. En Galicia, sin embargo, la enfermedad vascular cerebral ha superado a la enfermedad coronaria en cuanto a la primera causa de mortalidad, siendo responsable de 2893 muertes en el año 2009, frente a 2549 muertes debidas a la cardiopatía isquémica.

Clasificación del ictus isquémico

Dependiendo del mecanismo de producción el infarto cerebral se subdivide, según los criterios del ensayo clínico multicéntrico "Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment" (**TOAST**)³, en:

Infarto **aterotrombótico**: presencia de estenosis igual o mayor al 50% del diámetro luminal u oclusión de una arteria extracraneal o intracraneal de gran calibre que abastece a la región clínicamente afectada, en ausencia de otra etiología.

Infarto **cardioembólico**: presencia de fuente embolígena inequívoca (trombo o tumor intracardíaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo, infarto agudo de miocardio de menos de 3 meses de evolución, o presencia de hipocinesia cardíaca global o discinesia), en ausencia de otra etiología.

Infarto **lacunar**: infarto de menos de 15 mm de diámetro en el territorio de una arteria perforante cerebral, que suele ocasionar clínicamente un síndrome lacunar (síndrome motor, sensitivo-motor, hemiparesia, ataxia, disartria-mano torpe), en ausencia de otra etiología.

Infarto de origen **inhabitual**: infarto de pequeño, mediano o gran tamaño, de localización cortical o subcortical, en territorio carotídeo o

vertebrobasilar, habiendo descartado origen aterotrombótico, cardioembólico o lacunar. Suele estar producido por enfermedades sistémicas (conectivopatías, infecciones, neoplasias, síndrome mieloproliferativo, alteraciones metabólicas o de la coagulación) o por otras enfermedades como disección arterial, displasia fibromuscular, aneurisma sacular, malformaciones arteriovenosas, trombosis venosa cerebral, vasculitis, migraña, etc.

Infarto de origen **indeterminado**: infarto cerebral en el que tras un exhaustivo estudio diagnóstico, han sido descartados los subtipos aterotrombótico, cardioembólico, lacunar o inhabitual, o bien, coexista más de una posible causa desconocida.

Siguiendo la clasificación del "Oxfordshire Community Stroke Project" (**OCSP**)⁴, (en función de la sintomatología clínica) podemos distinguir entre: **(figura 3)**.

TACI (Total Anterior Circulation Infarction). Debe incluir: hemianopsia homónima, disfunción cerebral superior (por ejemplo: afasia, acalculia o alteraciones espaciales) y déficit motor y/o sensitivo en al menos dos de las tres áreas siguientes: cara, brazo y pierna.

PACI (Parcial Anterior Circulation Infarction). Se diagnostica cuando se presenta o disfunción cerebral superior, o dos de los síntomas necesarios para el diagnóstico de TACI, o déficit motor y/o sensitivo más restringido que el necesario para el diagnóstico de TACI.

LACI (Lacunar Infarction). Cuando no existe disfunción cerebral superior ni hemianopsia y se presenta uno de los siguientes síntomas: hemisíndrome sensitivo, motor o ambos, que afecte al menos a dos de los siguientes áreas: cara, brazo y pierna, hemiparesia-ataxia ipsilateral, disartria-mano torpe u otro síndrome lacunar atípico.

POCI (Posterior Circulation Infarction). Cuando se presenta alguno de los síntomas siguientes: afectación ipsilateral de pares craneales con déficit motor y/o sensitivo contralateral, déficit motor y/o sensitivo bilateral, patología

oculomotora, disfunción cerebelosa sin déficit de vías largas ipsilaterales y hemianopsia homónima.

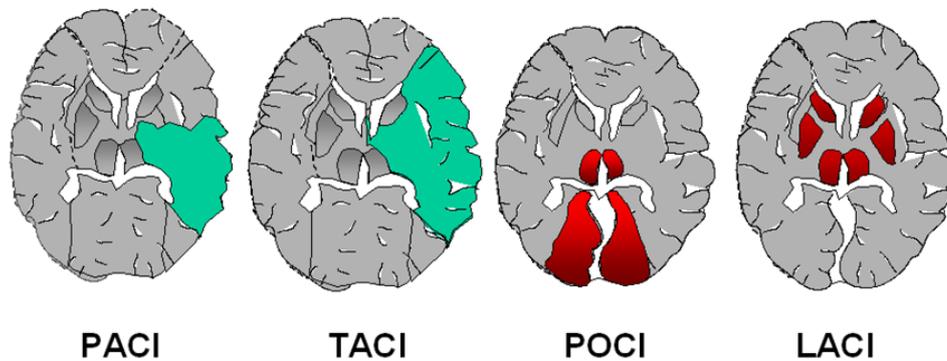


Figura 3. Clasificación OCSF: tipos de infartos cerebrales según su localización clínica.

2. ALTERACIÓN COGNITIVA DEL PACIENTE CEREBROVASCULAR

Se considera que tras un ictus el rendimiento cognitivo general, medido por el test de cribado Mini-mental, baja una media de 3,7 puntos respecto del nivel previo del paciente⁵. Además, los pacientes que tras un ictus presentan deterioro cognitivo tienen un mayor grado de dependencia funcional que pacientes sin deterioro cognitivo y secuelas físicas comparables⁶.

2.1. Perfil cognitivo del paciente vascular

Algunos autores^{7,8} coinciden en la existencia de un perfil de naturaleza disejecutiva en el paciente cerebrovascular, en el que la afectación de las funciones ejecutivas es mayor que en otras patologías, con menor alteración en otras funciones cognitivas como la memoria y el lenguaje.

Desmond⁹, en esta línea, señala que si comparamos los pacientes que presentan alteraciones cognitivas de origen vascular con pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), encontramos que estos últimos presentan mayor afectación de aquellas funciones mediadas por áreas corticales posteriores, principalmente tétoro-parietales incluyendo la memoria. Además, los pacientes con deterioro cognitivo de origen vascular suelen presentar una

afectación más marcada que los pacientes con EA de las funciones ejecutivas, incluyendo planificación, velocidad de procesamiento, secuenciación y atención, y tienden a cometer más errores perseverativos. No obstante, algunos casos específicos de deterioro cognitivo tras un infarto pueden presentar un perfil de afectación de memoria semejante al de la EA, bien secundario a un déficit atencional o disejecutivo o por afectación de áreas posteriores por infarto de la arteria cerebral posterior.

Se ha comprobado que el perfil disejecutivo que presentan los pacientes con un deterioro cognitivo vascular-no demencia (DCV-ND), también se observa en aquellos pacientes con demencia vascular. De tal manera que los pacientes con DCV-ND tendrán una menor afectación que los pacientes con demencia vascular, pero ambos con una afectación principalmente disejecutiva¹⁰⁻¹¹. Algunos autores proponen que puede existir un continuo entre estas dos entidades¹².

2.2. Alteración cognitiva en función del territorio vascular

En conjunto, en la práctica clínica nos encontramos, tal y como se muestra en la literatura, un patrón principalmente disejecutivo en los pacientes vasculares, tanto en aquellos con un deterioro cognitivo leve como en aquellos con una afectación global que cumple criterios de demencia. Aunque, de manera individual, los pacientes tras un ictus muestran distintas alteraciones en función del territorio vascular afectado.

En los infartos en el territorio de la **arteria cerebral anterior (figura 4)** podemos encontrar afasia transcortical motora por afectación de la región parasagital superior del hemisferio izquierdo, síndromes de desconexión callosa con apraxia y agrafia de la mano izquierda y trastornos de la atención¹³. Asimismo, podemos encontrar cuadros pseudodepresivos con falta de iniciativa y motivación, cuadros de pseudopsicopatía con aumento de agresividad, irritabilidad y pérdida de las normas de comportamiento social¹⁴ o síndrome de utilización¹⁵.



Figura 4: TAC de un infarto la arteria cerebral anterior izquierda.

Por afectación de la **arteria cerebral media izquierda (figura 5)** encontramos los principales síndromes afásicos: la afasia no fluente o afasia de Broca por afectación de la circunvolución frontal inferior, afasia de Wernicke por afectación de la circunvolución temporal superior, circunvolución angular y segunda y tercera circunvoluciones temporales y afasia de conducción, que suele producirse por lesión en la circunvolución supramarginal o el córtex de la ínsula. Asimismo, puede aparecer anomia como secuela de otros tipos de afasia y alexia con agrafia, asociada a los déficits afásicos o como manifestación única por lesión en la circunvolución angular¹⁶. Aparte de los déficits del lenguaje puede aparecer el síndrome de Gertsman, que incluye agnosia digital, agrafia pura, desorientación derecha-izquierda y acalculia. Se atribuye a la presencia de lesión en el giro angular del hemisferio dominante¹⁷⁻¹⁸.

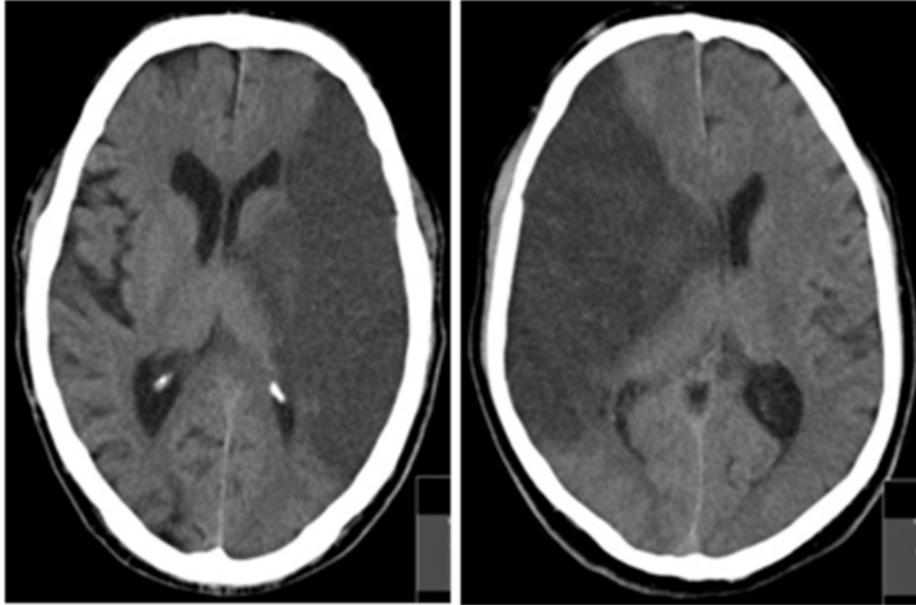


Figura 5: TAC de un infarto en la arteria cerebral media izquierda.

Figura 6: TAC de un infarto en la arteria cerebral derecha.

La alteración de la **arteria cerebral media derecha (figura 6)** puede producir síndrome de negligencia, en el que el paciente es incapaz de orientarse hacia o identificar un estímulo que aparece en uno de los hemisferios, generalmente en el izquierdo, o fracasar en mover espontáneamente los miembros hacia ese lado en ausencia de trastornos motores o sensoriales¹⁹. También pueden aparecer alteraciones práxicas, principalmente de tipo visoconstructivo²⁰, así como cuadros de alexia, agrafia y acalculia espaciales²¹.

En cuanto a las **arterias cerebrales posteriores, (figura 7)** en el caso de producirse en el hemisferio dominante podemos encontrar afasias transcorticales de tipo sensorial, problemas en la denominación por confrontación visual o del color (anomia cromática) y alexia pura. Con lesiones derechas se producen alteraciones visoperceptivas y apraxias constructivas. Las lesiones bilaterales pueden producir cuadros de agnosias para todo tipo de información visual o para un tipo de estímulos concretos, como en el caso de las prosopagnosias o acromatopsias²¹.



Figura 7: TAC de un infarto en la arteria cerebral posterior izquierda.

Cuando la afectación es subcortical podemos encontrar distinta sintomatología dependiendo de la localización. Así, en lesiones del **cerebelo**²² (**figura 8**) Schmahmann y Janet (1998) encontraron que estos pacientes presentaban síndromes disejecutivos, alteración en el habla, trastornos del comportamiento y alteraciones visoespaciales. También se ha encontrado problemas de memoria en pacientes con afectación cerebelosa²³.



Figura 8: TAC de un infarto en el cerebelo.

En lesiones **talámicas (figura 9)** se puede observar un patrón distinto al encontrado por afectación cerebelosa, con preservación de la función ejecutiva pero con problemas atencionales, de velocidad psicomotora y de aprendizaje tanto explícito como implícito. Un perfil semejante al de la afectación talámica se puede observar en lesiones en los ganglios basales²⁴. También se pueden encontrar afasias en lesiones subcorticales tanto por lesiones talámicas como en los ganglios basales²⁵.



Figura 9: TAC de un infarto talámico izquierdo.

2.3. Clasificación del deterioro cognitivo vascular en función de su origen

En relación a los trastornos cerebrovasculares como causa de demencia, en 1991 el "National Institute of Neurological Disorders and Stroke" (NINDS) y la "Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences" (AIREN), establecieron unos criterios de demencia vascular y una clasificación de la misma debida tanto a lesiones isquémicas como hemorrágicas; siguiendo dicha propuesta, Mayer y cols.²⁶ distinguen ocho subtipos de demencia vascular en función de su origen, ellos clasifican la

demencia vascular como debida a: 1) infartos múltiples, 2) infarto estratégico, 3) múltiples infartos lacunares subcorticales, 4) leucoencefalopatía subcortical arterioesclerótica, 5) mezcla de dos o más de los subtipos descritos, 6) lesiones hemorrágicas, 7) arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y con leucoencefalopatía (CADASIL), angiopatía amiloidea familiar y coagulopatías y, por último, 8) demencia mixta de enfermedad de Alzheimer (EA) y demencia vascular.

Tanto en la **demencia multiinfarto** como en la demencia por **ictus estratégico** la alteración cognitiva dependerá del volumen y localización de la lesión vascular, como hemos comentado en el apartado anterior.

La presencia de **múltiples infartos lacunares** o enfermedad de pequeño vaso puede producir demencia o alteración cognitiva y esta, según distintos autores, se caracteriza por la presencia de alteraciones en la función ejecutiva y en la memoria ²⁷⁻²⁸. Algunos autores postulan que este deterioro cognitivo puede ser debido a la disrupción de los circuitos frontal-subcortical o límbico temporal medial ²⁹⁻³¹.

Las hemorragias intracerebrales primarias (no traumáticas), desde el punto de vista cognitivo, suelen estudiarse dentro del conjunto de los ictus, sin diferenciar entre isquémicos o hemorrágicos. No obstante, al igual que ocurre con los ictus isquémicos, pueden producir una sintomatología determinada en función de la localización donde se encuentren, por ejemplo, disfunción ejecutiva y amnésica en lesiones de los ganglios basales³².

La mayoría de los estudios sobre el deterioro cognitivo específicamente producido por hemorragias están asociados al estudio de la angiopatía cerebral amiloidea³³⁻³⁴. La angiopatía cerebral amiloidea consiste en el depósito de amiloide en las arterias y en otras estructuras como meninges o plexos coroideos, o dentro del parénquima cerebral. En este último caso puede asociarse a lesiones de degeneración neurofibrilar y placas neuríticas propias de la enfermedad de Alzheimer (EA). Hay variedades familiares de amiloidosis cerebral con herencia autosómica dominante. Algunos estudios muestran que el

deterioro cognitivo que aparece en la angiopatía amiloidea es independiente de la edad y de la presencia de EA asociada y que depende de la acumulación de lesiones en la sustancia blanca³⁵⁻³⁶.

Otra causa de deterioro cognitivo de origen vascular es la **leucoencefalopatía subcortical arterioesclerótica**. Es una enfermedad gradualmente progresiva en la que los pacientes tienen generalmente historia de infartos de pequeño tamaño de repetición con déficits neurológicos discretos^{37,38,39}. Es el resultado de múltiples oclusiones acumulativas de las arterias perforantes que irrigan la sustancia blanca, lo cual conduce a una demencia subcortical cursando con abulia, incontinencia y rigidez de las extremidades^{39,40,41}. La demencia de la leucoencefalopatía subcortical arterioesclerótica se caracteriza por la presencia de parálisis pseudobulbar, labilidad emocional, signos motores lateralizados, disfunción del tronco cerebral o médula espinal y trastornos de la marcha. También incluye cambios en el humor y la conducta que pueden implicar cambios en la personalidad, pérdida de la iniciativa, mutismo y apatía. En la evaluación neuropsicológica los pacientes muestran alteraciones atencionales, en la atención simple y dividida, errores perseverativos y dificultad en la tareas de categorización y clasificación⁴². Asimismo, presentan alteración en tareas de alternancia y secuenciación motora⁴³.

El **CADASIL** (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) es una enfermedad arterial hereditaria debida a una mutación del gen Notch3 del cromosoma 19. La enfermedad se manifiesta en adultos jóvenes con ictus, demencia, migraña con aura, depresión, convulsiones focales o generales y rara vez infartos medulares. Anatomopatológicamente se caracteriza por la afectación difusa de la mielina periventricular y del centro semioval e infartos lacunares en los ganglios de la base y en la protuberancia. La atención y la función ejecutiva parece estar afectada tempranamente^{44,45} y dos terceras partes de los pacientes con CADASIL muestran una demencia subcortical⁴⁶. El perfil cognitivo que presentan estos pacientes es principalmente disejecutivo, con afectación de la fluencia

verbal y de la velocidad motora, este perfil es similar al encontrado en pacientes con enfermedad de pequeño vaso espontánea⁴⁷.

Aparte de estas que son las principales, existen otras enfermedades vasculares que pueden asociar deterioro o demencia vascular, Ferrer⁴⁸, en una reciente revisión las recoge todas ellas en la siguiente tabla (**Tabla 1**).

Tabla 1: Enfermedades vasculares que pueden ser causa de deterioro cognitivo o demencia de origen vascular⁴⁸

1. Arterioesclerosis
2. Angiopatía hipertensiva
3. Enfermedad de pequeño vaso: arterioloesclerosis, lipohialinosis arteriolar, necrosis fibrinoide.
4. Arteriopatía inflamatoria: Angeitis primaria del sistema nervioso central. Arteritis de células gigantes Arteritis de Takayasu Enfermedad de Kawasaki Vasculitis sistémicas y enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa, vasculitis asociada a ANCAR, síndrome de Sjögren, síndrome de Behçet, artritis reumatoide)
5. Síndrome de Sneddon
6. Angiopatía cerebral amiloide (esporádica o familiar)
7. CADASIL: arteriopatía autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (mutación en gen Nocth 3)
8. Arteriopatía autosómica dominante con arteriopatía e infartos y leucoencefalopatía no-Notch 3 ligada al cromosoma 7
9. CARASIL: arteriopatía autosómica recesiva con infartos subcorticales y leucoencefalopatía
10. Otras enfermedades vasculares Endotelopatía hereditaria con retinopatía, neuropatía e ictus (HERNS) Vasculopatía cerebro-retiniana Retinopatía vascular hereditaria Hemiparesia hereditaria infantil con retinopatía arteriolar y leucoencefalopatía Displasia fibromuscular Enfermedad de Moya-moya
11. Enfermedades Neoplásicas: hemangioendoteliomatosis maligna (linfoma intravascular B o T), granulomatosis linfomatoidea
12. Encefalopatía mitocondrial tipo MELAS (encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica e ictus).

3. PRONÓSTICO COGNITIVO DE LOS PACIENTES CON ICTUS

3.1. Factores asociados a la progresión del deterioro cognitivo

Como se ha visto en el apartado anterior, además de las secuelas físicas, los infartos cerebrales pueden producir alteración cognitiva por diferentes mecanismos. Algunos autores han encontrado que dicho deterioro puede influir en el pronóstico funcional, independientemente de las secuelas físicas⁶. Asimismo, los pacientes con deterioro cognitivo tras el ictus tienen peor calidad de vida y mayor riesgo de depresión⁴⁹.

Diferentes estudios indican que este deterioro cognitivo no es estático, sino que puede evolucionar a lo largo del tiempo, y en algunos casos un deterioro cognitivo inicial puede progresar a demencia. En este sentido, se ha visto que alrededor del 30% de los supervivientes de un ictus desarrollan una demencia a los 3 meses después del mismo^{31, 50-51}. Además, este declive suele aparecer inmediatamente después del ictus, ya que pasados los primeros 6 meses, sólo el 7% de los pacientes desarrolla demencia⁵².

Se han encontrado algunos factores que se asocian a la progresión del deterioro cognitivo y la aparición de demencia como, la gravedad del ictus⁵⁰, la edad^{31,50,53-55}, los años de escolarización^{31,55}, la hipertensión arterial⁵⁴, la diabetes^{56,31}, el consumo habitual de tabaco^{55,57} y alcohol⁵⁸, el infarto de miocardio^{31,55} la presencia de fibrilación auricular^{50,53,56,59} o el ictus previo^{31,51,54,60}, la presencia de lesiones en la sustancia blanca⁶¹ y el deterioro cognitivo previo al ictus⁵⁰.

Recientemente algunos autores han alertado acerca de lo inapropiado a la hora de hablar del concepto de deterioro cognitivo "vascular" sin tener en cuenta la comorbilidad de las enfermedades degenerativas en estos pacientes. En los últimos años se está poniendo de manifiesto la asociación entre la patología vascular y la enfermedad de Alzheimer (EA), de tal manera que, los

pacientes que presentan deterioro cognitivo frecuentemente presentan ambas patologías⁶².

3.2. Factores asociados a la recuperación del rendimiento cognitivo

Hasta el momento se han señalado aquellos aspectos relacionados con un mal pronóstico cognitivo, es decir, aquellos que se encuentran asociados a la presencia de deterioro cognitivo o a la progresión del mismo a demencia, pero ¿qué hace que un paciente tras un ictus recupere una función?, ¿hay algún factor asociado a una menor afectación funcional o cognitiva del ictus?. A continuación se expone algunos de los factores que han mostrado asociación con la recuperación cognitiva.

Apoyo social y emocional

Tener un buen apoyo familiar es uno de los factores que se han encontrado asociados a tener una estancia hospitalaria mas corta tras el ictus⁶³. Algunos autores han encontrado que la participación en actividades sociales y actividades fuera de casa, es un factor positivamente asociado con la calidad de vida de los pacientes tras un ictus⁶⁴. En cuanto a la asociación entre el contacto social y la mejora del deterioro cognitivo existen datos contradictorios, con autores que encuentran dicha asociación⁶⁵ y otros que no⁶⁶.

Para el estudio del efecto que tiene el apoyo social en la recuperación de los pacientes, hay autores que han distinguido entre el apoyo emocional y los lazos sociales.

El apoyo emocional hace referencia a la calidad de las interacciones sociales. Este concepto valora la frecuencia con la que el paciente tiene acceso a interacciones de calidad, como por ejemplo que estén con él ante una situación estresante, que alguien le diga que hace las cosas bien de vez en cuando, que alguien le aconseje que haría en una situación similar, etc. Para operativizarlo se pueden utilizar escalas específicas como la puntuación del Inventario de Conductas de Apoyo Social⁶⁷.

Los lazos sociales, hacen referencia al contacto que tiene el paciente con otras personas. Estos contactos pueden ser íntimos (cónyuge-pareja), personales (hijos, amigos, conocidos) u organizacionales (participación en asociaciones o grupos).

Glymour y cols.⁶⁸, utilizando esta subdivisión encontraron que el apoyo emocional era capaz de predecir, no sólo el estado cognitivo del paciente a los 6 meses, sino también la mejoría que se producía desde los 17 días después del ictus. Por otro lado, encontraron que los lazos sociales también eran capaces de predecir de forma independiente el rendimiento cognitivo del paciente a los 6 meses, pero no eran capaces de predecir la mejoría respecto de la línea base. Los autores concluyen que los lazos sociales promueven la protección frente al daño cognitivo que produce el ictus, mientras que el apoyo emocional además favorece la resistencia cognitiva.

El nivel educativo

Otro de los factores que debemos tener en cuenta en la reserva cognitiva es el nivel educativo. Un nivel educativo alto ha demostrado que disminuye el efecto negativo del envejecimiento sobre la memoria en personas sanas⁶⁹. También se ha observado un efecto protector del nivel educativo frente a algunas enfermedades, como la enfermedad de Alzheimer. Diferentes estudios muestran que un nivel educativo bajo es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia⁷⁰⁻⁷¹, mientras que un nivel educativo alto previene la aparición de demencia en las etapas tardías de la vida^{72,73}, sin embargo, estos resultados no son del todo conclusivos. Para analizar el efecto del nivel educativo en el riesgo de desarrollo de demencia Caamaño-Isorna y cols.⁷⁴ realizaron un metaanálisis incluyendo 21 estudios observacionales. En este estudio se observa que un nivel educativo bajo se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de cualquier tipo de demencia (OR: 1.59; IC 95%: 1.26-2.01), y en especial de Enfermedad de Alzheimer (OR: 1.80; IC 95%: 1.43-2.27).

Un estudio que se considera clásico en este ámbito es el llevado a cabo con monjas por Snowdon y cols.⁷⁵⁻⁷⁷. En dicho trabajo 678 monjas accedieron a

someterse a una evaluación cognitiva y física anual desde el comienzo del estudio en 1991 hasta su muerte, momento en el cual, donarían su cerebro a dicha investigación. Los autores encontraron que aquellas hermanas que tenían más de 16 años de educación, mostraban una menor probabilidad de presentar demencia que las demás. Pero este efecto protector sólo era apreciable en aquellas que tenían un tamaño cerebral pequeño o mediano. Las hermanas con una tamaño cerebral grande, no sólo tenían una menor probabilidad de presentar demencia sino que además esto no se veía influido por el nivel educativo, como muestra la **figura 10**.

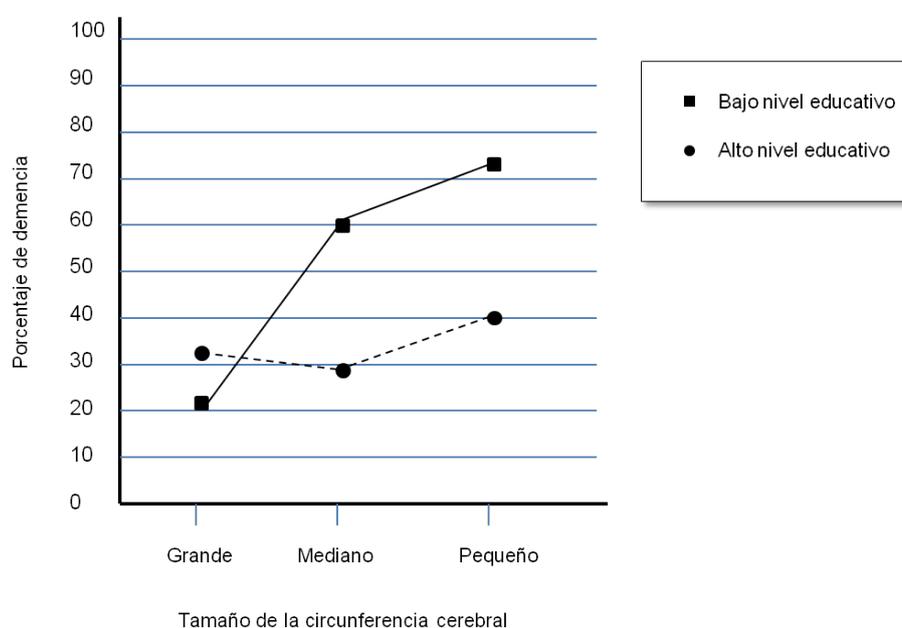


Figura 10: Porcentaje de individuos que desarrollaron demencia en seis grupos definidos por el nivel educativo (Alto=grado de bachillerato o superior, Bajo=menor que el bachillerato) y el tamaño de circunferencia cerebral. Adaptación del cuadro Mortimer, J.A., Snowden, D.A. y Markesbery, W.R.⁷⁸

Los pacientes con un tamaño de circunferencia cerebral pequeño y bajo nivel educativo, tenían 4 veces más probabilidades de presentar demencia que cualquiera de las otras combinaciones de tamaño cerebral y nivel educativo. Esta interacción entre el nivel educativo y el tamaño cerebral la explica Mortimer⁷⁹ señalando que tener un mayor nivel educativo y tamaño cerebral

mas grande, incrementan la reserva cognitiva y por lo tanto retrasan la aparición de los síntomas de demencia en individuos con una patología cerebral. Es probable que la reserva cerebral sea un concepto multifactorial, relacionado con el número de neuronas, la densidad de las interconexiones y el número y sofisticación de las estrategias cognitivas para la resolución de problemas. Para estos autores, como para Bennett y cols,⁸⁰ la educación no se relaciona con la patología global de la enfermedad de Alzheimer, es decir, ni con las placas neuríticas, ni con placas difusas, ni con los ovillos neurofibrilares, sino que la educación modifica el efecto que tiene dicha patología en el rendimiento cognitivo del paciente⁷⁸.

En el caso del deterioro cognitivo vascular, el nivel educativo también puede actuar como factor protector frente al declive. Algunos autores han encontrado en pacientes vasculares que tener pocos años de estudios son un factor de riesgo para presentar deterioro cognitivo y demencia^{31,55}.

Un estudio longitudinal interesante al respecto es el realizado por Dufouil y cols.⁸¹ Estos autores realizaron una extensa evaluación cognitiva anualmente y durante 4 años, a una muestra de 845 pacientes de entre 64 y 76 años. Esta evaluación incluía el test de cribado Mini-mental, el test del trazo parte B, el test de sustitución dígito-símbolo, el test de matrices progresivas de Raven, el test de fluencia verbal y el test de movimiento de dedos. Además de las pruebas cognitivas se realizaron estudios de resonancia magnética en momentos diferentes. Con todo ello encontraron que aquellos pacientes con una alteración grave de la sustancia blanca rendían peor que el resto en test donde se contabilizaba de velocidad de ejecución. No obstante, sólo aquellos que tenían un nivel educativo bajo mostraban una correlación entre la afectación grave de la sustancia blanca y alteración cognitiva. Los pacientes con un alto nivel educativo no mostraban correlación entre su rendimiento cognitivo y las lesiones en sustancia blanca, lo que llevó a los autores a concluir que el nivel educativo protegía del efecto de la lesión en cuanto al rendimiento cognitivo se refiere.

Elkins y cols.⁸² en otro estudio longitudinal con 3622 participantes de más de 65 años, mostró también el efecto positivo del nivel educativo alto en la afectación cognitiva tras un ictus. En este estudio clasificaron a los pacientes según su nivel educativo en cuatro grupos y se les realizó una evaluación del rendimiento cognitivo anualmente, que incluía el test de sustitución dígito-símbolo y una versión ampliada del test de cribado Mini-mental. Asimismo, a todos los pacientes se les realizó una resonancia magnética inicial y otra de seguimiento. Encontraron que 1433 pacientes no presentaban lesiones vasculares en la resonancia magnética inicial, de estos, 254 pacientes (18%) presentaron nuevos infartos vasculares en la RM de seguimiento. No hubo diferencias significativas en función del nivel educativo en cuanto a la prevalencia, tamaño o características de los infartos, pero sí se hallaron diferencias en cuanto al declive cognitivo que habían sufrido tras este nuevo ictus. De hecho encontraron que el cuartil de pacientes de menor educación presentaba un declive en el test de Mini-mental modificado de 6.3 puntos frente al resto de cuartiles combinados que mostraban un declive de sólo 1.7 puntos. Estos resultados son coherentes con los comentados para la enfermedad de Alzheimer donde el nivel educativo actúa como protector del declive cognitivo.

No obstante, aunque el efecto de la educación parece claro, no es igual en todas las culturas. Existen estudios en India⁸³ y en Africa⁸⁴, que nos muestran que en algunas culturas no podemos tomar los años de educación, el grado profesional o las medidas convencionales de inteligencia como indicadores de la reserva cognitiva porque hay otros caminos a través de los cuales la cultura, la raza o los factores económicos pueden afectar al valor predictivo de estos elementos⁸⁵.

El ejercicio físico

El ejercicio físico es otra de las variables que se ha estudiado como posible factor protector del declive cognitivo.

Distintos estudios han mostrado el efecto que tiene el ejercicio en la cognición. Algunos de ellos mediante potenciales evocados, encontraron que inmediatamente después de hacer un ejercicio intenso cardiovascular, se mejoran los tiempos de reacción, y los circuitos responsables del control ejecutivo⁸⁶⁻⁸⁷. No obstante, hay autores que encuentran que dichos efectos no son iguales a lo largo de todas las edades⁸⁸.

También se ha visto una mejoría en otras funciones como la memoria o el aprendizaje de palabras, aunque esta vez, mediada por cambios neuroquímicos como los niveles de factores de crecimiento como el BDNF o los niveles de catecolaminas como la dopamina y la epinefrina⁸⁹. Sin embargo, hay autores que a pesar de encontrar un mejor rendimiento cognitivo (mediante el test de Stroop) después del ejercicio y un aumento de los niveles de BDNF que atraviesa la barrera hematoencefálica, no encontraron la relación entre ambos⁹⁰.

Otros autores proponen que la mejoría que produce el ejercicio se debe a los cambios en la vascularización cerebral. Rhyu y cols.⁹¹ en un estudio con primates, encontraron que tras el ejercicio se produce un incremento del volumen sanguíneo cerebral y un aumento en la velocidad de procesamiento. Pero no todos los datos fueron positivos ya que no encuentran diferencias en cuanto al rendimiento cognitivo general e incluso los monos que habían tenido el entrenamiento físico, eran más rápidos pero cometían más errores inicialmente que los monos sedentarios.

Uno de los estudios más completos sobre este tema, es el llevado a cabo por Pereira y cols⁹². Estos autores en un primer paso, demuestran mediante un estudio con ratas y resonancia magnética que el ejercicio físico se asocia a un aumento del volumen sanguíneo cerebral, concretamente en el giro dentado, área frecuentemente asociada a procesos de neurogénesis. En un segundo

paso, confirman en estudios postmortem que el aumento del volumen sanguíneo en dicha área se relaciona con un incremento en la neurogénesis. Y finalmente, en un estudio con humanos y resonancia magnética, encuentran que el ejercicio físico también produce el aumento de volumen sanguíneo en el giro dentado y que dicho aumento se relaciona con una mejoría en el rendimiento en tareas cognitivas, concretamente memoria, valorada con una versión adaptada del test auditivo verbal de Rey. Con todo ello estos autores postulan que la mejora cognitiva observada como efecto del ejercicio físico está mediada por procesos de neurogénesis y concretamente en el giro dentado.

Otros autores han encontrado datos semejantes en estudios con animales, por ejemplo, han demostrado que el ejercicio físico mejoraba la memoria en roedores y también producía cambios en la citoarquitectura del giro dentado⁹³, en la densidad de espinas dendríticas en la corteza entorrinal, así como cambios en la morfología neuronal del hipocampo⁹⁴. El ejercicio físico no sólo es beneficioso para la morfología celular del hipocampo y la memoria en roedores jóvenes, sino que además reduce algunos de los efectos nocivos que tiene el envejecimiento sobre el hipocampo y la memoria⁹⁵.

Pero el ejercicio físico no sólo tiene un efecto positivo en las tareas cognitivas que se realizan inmediatamente después, sino que sus efectos se mantienen a lo largo del tiempo. Varios autores han encontrado relación entre la actividad física que se realizaba en la juventud y un mejor rendimiento y menor deterioro cognitivo cuando son ancianos⁹⁶⁻⁹⁷. Diferentes estudios con animales y humanos prueban que el ejercicio físico puede disminuir los efectos deletéreos que tiene el envejecimiento en nuestra cognición⁹⁸⁻¹⁰³.

En un estudio reciente con neuroimagen funcional, Voss y cols.¹⁰⁴ estudiaron el efecto que tenía el ejercicio en la plasticidad cerebral. Para ello utilizaron un grupo de 65 ancianos a los que se les asignó aleatoriamente a dos grupos: uno de ejercicio aeróbico y otro de estiramiento y tono muscular. Todos ellos fueron valorados con distintas pruebas de función ejecutiva y memoria de trabajo y realizaron una serie de tareas pasivas en resonancia magnética funcional, haciendo un seguimiento a los 6 meses y un año después

de empezar con el tratamiento. Asimismo compararon su rendimiento con el de un grupo control de pacientes jóvenes. Encontrando que el ejercicio mejoraba la conectividad de las redes de asociación que unen el lóbulo frontal con el resto de áreas cerebrales y que se encuentran afectadas por el envejecimiento. Esta mejoría en la conectividad de estas redes se encontraba asociada a un mejor rendimiento en los test de función ejecutiva. En el grupo de ejercicio no aeróbico este cambio era moderado y lo observamos a los 6 meses del tratamiento y en el grupo del ejercicio aeróbico, la mejoría era más significativa pero se producía al año de tratamiento.

En un amplio estudio con mujeres en edad avanzada, aquellas que informaban tener una vida activa, valorada mediante una estimación de las participantes de lo que andaban y subían escaleras a lo largo del día, obtenían mejores resultados y menos deterioro cognitivo en un seguimiento a 8 años, que aquellas que eran sedentarias y negaban realizar ejercicio físico¹⁰³. Estudios con resonancia magnética muestran que hay un aumento del volumen de la sustancia gris en áreas prefrontales y temporales en personas ancianas activas frente a controles sedentarios¹⁰⁵.

Ya se ha señalado como el ejercicio físico se asocia un mejor rendimiento cognitivo en pacientes sanos y menos deterioro y demencia en la edad adulta. Se han expuesto los distintos mecanismos que intentan explicar cómo se produce esta mejoría, si es a través de cambios eléctricos a través de potenciales evocados y electroencefalogramas, del volumen sanguíneo cerebral, cambios en marcadores de neuroreparación, plasticidad cerebral, cambios en la formación de espinas dendríticas y cambios en áreas relacionadas con la memoria y la neuroplasticidad, pero ¿qué ocurre tras un ictus?.

En el caso del ictus, el mantenimiento del flujo cerebral en las áreas implicadas en la lesión pueden jugar un papel importante en la recuperación funcional del paciente y una apropiada perfusión puede preservar la estructura neural y la fuerza y expansión de las sinapsis¹⁰⁶. En estudios con animales ¹⁰⁷⁻¹⁰⁸ demostraron que el beneficio que se obtenía del ejercicio físico en cuanto a la protección del daño en el ictus estaba mediado por el efecto de la oxido-

nítrico sintasa endotelial (e-NOS) en los mecanismos de regulación vascular, favoreciendo una vaso-dilatación dependiente del endotelio, un aumento del flujo cerebral, reduciendo el daño producido por el ictus. Aunque en dichos estudios no se valora el efecto que puede tener en la función cognitiva sino sólo en su recuperación funcional. En humanos se ha demostrado que no sólo la actividad física, sino también las actividades cognitivas se benefician de un aumento de la perfusión cerebral y una recuperación funcional tras el ictus¹⁰⁹.

Hillis y cols. han demostrado mediante neuroimagen que la recuperación que se produce en la primera semana tras el ictus se debe al efecto de la reperfusión en áreas adyacentes a la lesión, al menos en el caso del lenguaje.

Estos resultados han llevado a algunos autores como Kulzer y cols.¹⁰⁶ a sugerir que el efecto positivo que tiene tener una vida previa activa tanto física, como cognitiva, a la hora de recuperarse de un ictus, está mediado por el efecto que tienen estas actividades en el flujo cerebral. Así la hipótesis del aumento del flujo cerebral debe ser tomada en cuenta para la interpretación de la reserva cognitiva en el ictus.

La Reserva Cognitiva

El concepto de reserva cognitiva frente al daño cerebral, apareció cuando distintos investigadores intentaban saber por qué no había siempre una relación directa entre el daño cerebral y las manifestaciones clínicas que mostraban los pacientes. Para dar explicación a este fenómeno aparecieron dos conceptos: la reserva cerebral y reserva cognitiva.

La **reserva cerebral** es lo que Stern¹¹⁰ hace referencia a la diferencia estructural entre los cerebros como el tamaño cerebral o el recuento de neuronas y es esta diferencia lo que supone la reserva frente al daño. Para Stern se trata de un modelo pasivo¹¹⁰ de interpretación ya que se asume que hay un punto de corte o umbral a partir del cual todos mostramos el deterioro. Así, según este modelo, una persona con mas neuronas y/o un tamaño cerebral

mayor, tendrá que sufrir un daño mayor o tener la enfermedad más avanzada desde el punto de vista patológico para sobrepasar dicho umbral y tener las mismas manifestaciones clínicas que otra persona con menos reserva cerebral. Según comenta Valenzuela¹¹¹ existen estudios que muestran que el tamaño cerebral mayor de una persona se obtiene en la pubertad y viene asociado a factores genéticos, nutricionales y ambientales en etapas tempranas de la vida, según lo cual, lo que hagamos a partir de la pubertad no tendría efecto en esta reserva cerebral. Pero tenemos estudios que muestra lo contrario, es decir, que lo que hacemos en nuestra edad adulta puede tener un efecto en el riesgo de demencia, luego, este autor comenta que o no tenemos la tecnología adecuada que nos permita ver estos cambios en la edad adulta o tenemos un fallo conceptual si consideramos la reserva de un individuo sólo en términos de tamaño cerebral.

La **reserva cognitiva** para Stern¹¹⁰ es un concepto activo¹¹⁰. Este modelo sugiere que la actividad cerebral es la que soporta el daño, de tal manera que el paciente utilizando el procesamiento cognitivo pre-existente y aproximaciones compensatorias podrá afrontar los efectos de la lesión. De la misma manera que en el modelo anterior un paciente con más estrategias cognitivas y recursos compensatorios, tendrá más éxito en minimizar los efectos de la lesión y mostrará menos manifestaciones clínicas, o lo que es lo mismo, tendrá que tener más daño para mostrar la misma clínica.

Pero ambos procesos no son mutuamente excluyentes¹¹², e incluso puede considerarse que se encuentran solapados en algunos aspectos¹¹³, por ejemplo, hay trabajos que encuentran una correlación pequeña pero significativa entre el cociente intelectual que está relacionado con la reserva cognitiva, y el volumen cerebral, que está relacionado con la reserva cerebral¹¹⁴. Además, estudios con animales han encontrado que “ambientes estimulantes” y ejercicio físico, lo que podríamos considerar relacionado con la reserva cognitiva, favorecen la neurogénesis y la plasticidad cerebral en ratas, relacionado con la reserva cerebral¹¹⁵.

Las diferencias individuales que podemos encontrar en reserva cognitiva pueden estar mediadas por factores innatos, genéticos o por experiencias de la vida del individuo como el nivel educativo, la ocupación profesional, las actividades de ocio, las redes sociales del individuo e incluso las variables de personalidad¹¹³. A su vez estos factores pueden afectar a la reserva cerebral.

Este concepto explica por qué muchos estudios encuentran que los pacientes con un alto nivel educativo, entre otros factores, son más resistentes al daño cerebral. Los defensores de la hipótesis de la reserva cognitiva plantean que la estimulación cognitiva frecuente podría mejorar la eficiencia y flexibilidad del sistema neural. Pero más que mostrando diferencias anatómicas o en las sinapsis, lo que se postulan es que los procesos realizados son más efectivos¹¹².

Hemos visto en los apartados anteriores como distintos factores se asociaban con una protección frente al daño, pero siguiendo este concepto de reserva cognitiva hay autores que apuestan no por un factor único, sino por varios factores que unidos tienen dicho efecto protector contra el deterioro.

Los mecanismos a través de los cuales la reserva cognitiva tiene un efecto en el cerebro y en la función cognitiva son aun desconocidos. Se han señalado algunas hipótesis, Steffener y Stern¹¹³, realizan una hipótesis apoyada en los distintos estudios empíricos que ha llevado a cabo su grupo hasta el momento. En esta hipótesis plantean que la Reserva cognitiva afecta al declive que se produce con la edad y a las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer a través de dos vías, que han denominado reserva neural y compensación neural.

La **reserva neural** hace referencia a las diferencias que existen entre los individuos en cuanto a la capacidad y la eficiencia de sus circuitos cerebrales para realizar una tarea. Así, mediante estudios de RM funcional observaron que a medida que aumentaba la demanda de la tarea, es decir, que se hacía mas difícil, aquellas personas con unas vías poco eficientes, necesitaban una mayor actividad neural para llevarla a cabo, pero a partir de un grado de dificultad determinado, las personas con poca capacidad ya no aumentaban su actividad

neural, mientras que los que tenían mas capacidad podían seguir aumentando su actividad neural y responder a las demandas de la tarea. Además la eficiencia y la capacidad pueden estar relacionadas entre sí, de tal manera que ante una tarea, las personas con poca reserva neural van a presentar mas activación neural para realizar la tarea, hasta que llegue un punto en el que no puedan seguir aumentando su actividad neural y se vean superados por aquellos con una reserva neural mayor que siguen respondiendo a las demandas de la tareas. Ver **figura 11**:

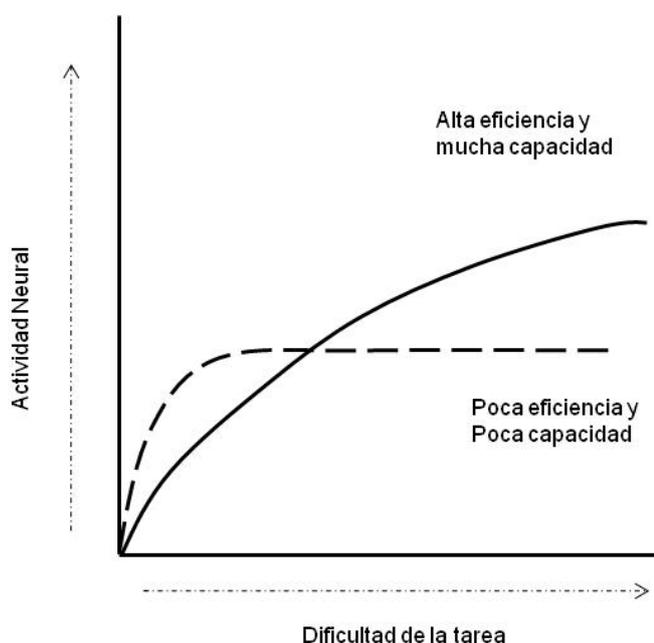


Figura 11: Representación de la relación entre eficiencia y la capacidad y la actividad neural en función de la demanda de la tarea. Figura adaptada de Steffener y Stern¹¹³.

La compensación neural, hace referencia al proceso por el cual los individuos que han sufrido una patología cerebral, usan sus redes y estructuras cerebrales (y sus estrategias cognitivas) no como son utilizadas habitualmente sino compensando las zonas dañadas. En este sentido se han encontrado distintas teorías, el modelo HAROLD descrito por Cabeza¹¹⁶ encuentra que en pacientes ancianos, aquellos que activan áreas cerebrales adicionales, concretamente las regiones habitualmente empleadas para la tareas pero en el

hemisferio contralateral, eran los ancianos que mejor rendimiento obtenían en las pruebas. Pero activar más áreas no siempre implica un mayor éxito en la tarea. Zarahn y cols.¹¹⁷ realizaron un estudio que incluía pacientes jóvenes y ancianos realizando una tarea de memoria de trabajo y encontraron dos patrones distintos de activación. El primer patrón de activación lo compartían tanto pacientes jóvenes como ancianos y coincidía con las áreas que frecuentemente se asocian a la realización de este tipo de tareas. Un grupo de pacientes ancianos mostraban además activación en otras áreas distintas que no eran compartidas por los jóvenes. Se observó una correlación negativa entre la activación de redes adicionales y el rendimiento en la tarea. Esto se puede explicar, o bien porque la activación de más áreas no tiene una finalidad compensatoria, o bien, porque es un reflejo de que los pacientes ancianos tienen patología asociada a la edad que ha dañado la primera red de activación y por eso se hace necesaria la utilización de áreas adicionales. Steffener y cols.¹¹⁸, apoyaron esta segunda hipótesis demostrando que para realizar una tarea de memoria de trabajo, sólo se produce activación de áreas adicionales cuando existe una afectación en áreas que habitualmente se encargan de dicha tarea, y no con otro tipo de alteraciones como el grado de atrofia general, lo que demuestra que es la alteración del primer patrón de activación lo que hace que se activen más áreas de forma compensatoria. Para explicar todos estos hallazgos, Steffener y Stern¹¹³ asemejan el concepto de compensación neural al de un anciano que necesita usar un bastón, su rendimiento va a ser peor que el de una persona que no tenga dificultades para caminar, pero tendrá ventaja frente a otra persona que tenga dificultades como él y que no tenga bastón.

Como hemos visto, la mayoría de los estudios de reserva cognitiva han sido realizados en personas ancianas o pacientes con enfermedad de Alzheimer. En estos estudios se ha encontrado que los pacientes con más reserva cognitiva (nivel educativo, CI, ocupación), teniendo igual gravedad clínica que los pacientes menos reserva, tenían más lesión cerebral y menos flujo cerebral¹¹⁹⁻

En el caso concreto del Ictus existen pocos estudios, pero sí han demostrado que las personas con un estilo de vida saludable (entendido como una vida activa que incluya actividades sociales, cognitivas y físicas), tienen una menor afectación funcional al alta tras un ictus¹⁰⁶.

4. BASES BIOLÓGICAS DE LA RECUPERACIÓN DE LA FUNCIÓN CEREBRAL:

Desde el punto de vista biológico, la plasticidad neuronal es la capacidad del sistema nervioso central para modificar su estructura y, consecuentemente, su función en respuesta a diversos estímulos. En modelos animales se ha demostrado que una isquemia cerebral focal en cerebros adultos conduce a cambios moleculares y celulares, tanto en zonas perilesionales como en otras regiones más alejadas del lugar de la lesión. Este hecho, que habitualmente sólo se observa en cerebros embrionarios, demuestra que la plasticidad neuronal puede ocurrir también en la etapa adulta¹²⁴.

Los principales mecanismos responsables de estos cambios plásticos son: a) la regulación de circuitos cerebrales con activación de vías paralelas para llevar a cabo funciones dañadas; b) la activación de vías funcionales silentes; c) la formación de colaterales y espinas dendríticas con creación de nuevas sinapsis entre las neuronas supervivientes¹²⁵⁻¹²⁶.

El proceso de neuroreparación, mediado por plasticidad cerebral tras la isquemia cerebral, se realiza a través de distintos procesos. Estos van a estar regulados por una variedad de moléculas que permiten al cerebro reorganizarse y responder a los estímulos externos, produciéndose una serie de cambios anatómicos y funcionales. Lo hacen a través de la formación de nuevas neuronas (neurogénesis), nuevas conexiones (sinaptogénesis) y a la formación de vasos sanguíneos (angiogénesis). La neuroreparación además de sustituir a las estructuras cerebrales dañadas, deben dotar a las nuevas de funcionalidad¹²⁷.

4.1. Neurogenesis y sinaptogénesis.

Clásicamente se consideraba que las neuronas del sistema nervioso central de un adulto no podían dividirse, sin embargo este axioma defendido durante años ha sido rebatido. En 1888 Ramón y Cajal demostró que la actividad neuronal era capaz de modificar su propia morfología¹²⁸; en 1906 Ernesto Lugaro fue el primero en introducir el término de plasticidad en el campo de las neurociencias¹²⁹, a mediados del siglo pasado Hebb¹³⁰ sugirió que el ambiente extracelular puede ejercer diferentes efectos sobre las conexiones neuronales. Hoy en día existe abundante bibliografía que confirma que el cerebro adulto del humano mantiene la habilidad de reorganizarse¹³¹.

La potenciación a largo plazo

Dentro de los mecanismos de plasticidad neuronal se incluye la potenciación a largo plazo (*Long-Term Potentiation* - LTP), que ha sido relacionada con procesos como la memoria o el aprendizaje. LTP es un proceso mediante el cual la estimulación en repetidas ocasiones de una espina dendrítica hace que esta sea más receptiva a la entrada de nuevos estímulos. Esta facilitación de la transmisión química puede persistir durante semanas o meses¹³².

Después de un ictus las conexiones corticales se hacen hiperexcitables y más susceptibles a la inducción de la LTP, produciéndose cambios en la distribución y en la lateralidad de las fibras sensoriales y motoras, así como en la representación del lenguaje en el cerebro y relacionándose todo ello con la recuperación funcional¹³³. En modelos animales se ha demostrado que la inducción de isquemia puede inducir LTP así como un aumento en el número de espinas dendríticas¹³¹.

No se han esclarecido los mecanismos moleculares implicados en la inducción de LTP, pero el receptor N-Metil De Aspartato (NMDA) parece ser un mediador esencial en la plasticidad sináptica, además de uno de los mediadores en el daño cerebral isquémico por medio de la excitación neuronal¹²⁶. Hsu y

Huang¹³⁴ demostraron que la activación de los receptores NMDA y un aumento en la concentración intracelular de calcio son esenciales para la inducción de la plasticidad sináptica mediada por LTP (**figura 12**).

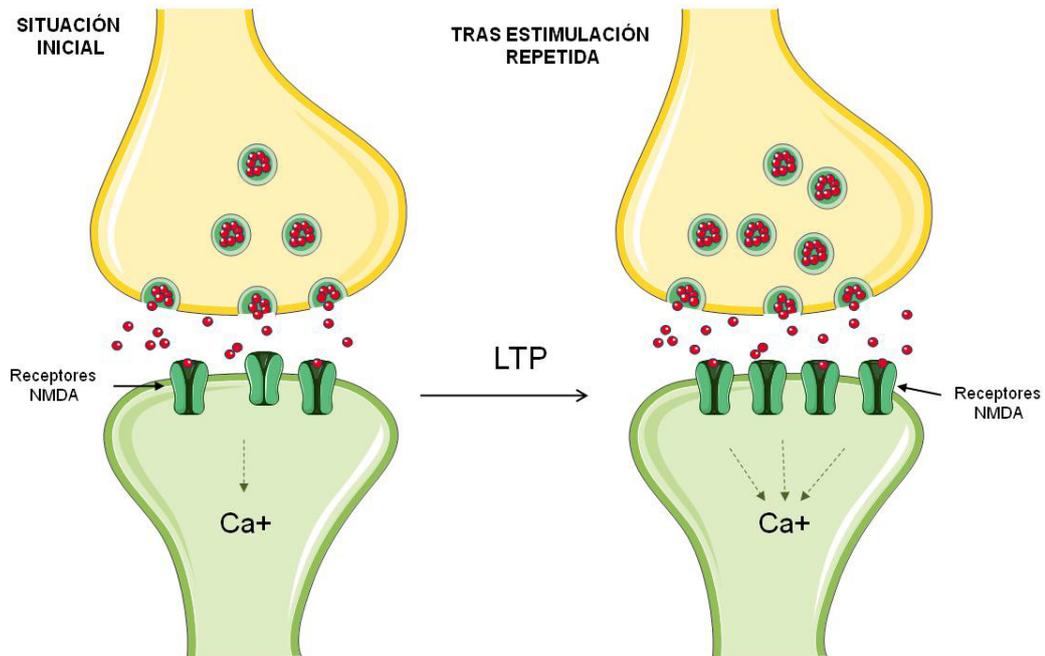


Figura 12: Ejemplo visual de cómo la estimulación repetida produce un aumento de los receptores de glutamato NMDA y a su vez, ello conlleva un aumento de los niveles de calcio y un aumento del potencial a largo plazo. **LTP:** Potenciación a largo plazo, **NMDA:** N-metil D-aspartato.

Brotos axonales

Un segundo mecanismo de la plasticidad cerebral ya descrito por Ramón y Cajal es el brote de nuevas fibras neurales¹²⁸. Se ha demostrado que el crecimiento neto de los axones depende del equilibrio entre las ramas añadidas, perdidas, prolongadas o retraídas. Por ejemplo, la expresión de la proteína Neuritina mejora el desarrollo del árbol axonal de la neurona motora mediante la formación de nuevas sinapsis con la fibra muscular, al formar nuevas ramas del axón¹³⁵. Tras un Ictus el brote axonal se produce mediante la formación de nuevas conexiones neuronales a partir de neuronas corticales adultas, todo ello a través de un programa de crecimiento neuronal que se inicia por la elaboración de un cono de crecimiento, se sigue de la ampliación del axón, y por último la formación de nuevas conexiones¹³⁶.

Este es un proceso lento que tiene lugar durante semanas o meses. Carmichael¹³⁶ ha propuesto que el intervalo de formación de brotes es de 2 a 3 semanas después del ictus, ya que en este tiempo existe un balance positivo entre la expresión de genes promotores respecto a genes-inhibidores. La lesión cerebral induce la expresión de genes promotores del crecimiento y genes inhibidores del crecimiento y juntos van a determinar la ubicación y el grado de crecimiento axonal¹³⁷⁻¹³⁸. Tras el ictus, por lo tanto, no solo se requiere la inducción de genes promotores del crecimiento neuronal en la zona peri-ictus, sino que también es necesaria la reducción en la expresión de genes inhibidores^{136,139}.

Formación de espinas dendríticas y sinaptogénesis

Las espinas dendríticas son el punto principal implicado en la sinapsis excitadora en el SNC de mamíferos¹²⁸. Su especialidad es la transmisión sináptica, aunque pueden formarse sin dicha activación¹⁴⁰. Están formadas por pequeñas protuberancias surgidas de la superficie de las membranas neuronales unidas a la neurona por un cuello delgado¹⁴¹. Estas protuberancias son las principales dianas de las sinapsis excitatorias glutamatérgicas en el cerebro maduro¹⁴⁰, y originalmente fueron clasificadas en función de su morfología¹⁴². Sin embargo, gracias al desarrollo de nuevas técnicas de imagen, en especial la microscopía de barrido láser de fotones, se sabe que las espinas no son estructuras estáticas, sino que se forman y deforman continuamente. Hay algunas pruebas que han demostrado que el volumen de las espinas puede cambiar dependiendo de los tipos de estímulos que se produzcan en la sinapsis¹⁴³⁻¹⁴⁴.

Se ha propuesto que la compartimentalización del calcio puede ser la principal función de las espinas, y que tienen la capacidad de cambiarla constantemente¹⁴⁵⁻¹⁴⁶. Como se mencionó anteriormente, las espinas dendríticas están especializadas en la transmisión sináptica.

Johansson y Belichenko han demostrado la influencia de la isquemia cerebral sobre las espinas dendríticas. Estos autores encontraron que las ratas

espontáneamente hipertensas tenían mayor número y morfología de las espinas dendríticas en la corteza contralateral a la isquemia que ratas control¹⁴⁷. Zhang y colaboradores examinaron la relación entre el flujo sanguíneo y la estructura de la espina dendrítica en vivo durante la isquemia moderada y grave en los ratones, demostrando que el número de dendritas y su morfología son relativamente resistentes a la isquemia moderada. Sin embargo, la isquemia grave se asocia con una pérdida generalizada de la estructura dendrítica en cuestión de minutos. Desde un punto de vista terapéutico, si la reperfusión ocurre dentro de 20-60 minutos, los cambios estructurales serían, en parte, reversibles. Por lo tanto, los principales cambios estructurales en las sinapsis se producen en el núcleo isquémico, y si una intervención terapéutica rápida es capaz de inducir la reperfusión, estos cambios pueden ser parcialmente reversibles, permitiendo la reparación de las redes sinápticas¹⁴⁸.

En un modelo de jerbo, Ito y cols. estudiaron el perfil temporal de los botones terminales, las sinapsis y espinas dendríticas en la zona periférica del infarto, 12 semanas después de la isquemia. Los autores informaron que en esta zona, las estructuras degeneran durante los primeros 4 días y luego se recuperan entre 1 y 12 semanas posteriores. Por lo tanto, la introducción en clínica de nuevos agentes que promuevan la sinaptogénesis puede ser muy prometedora¹⁴⁹.

Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)

El BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), pertenece a la familia de las neurotrofinas y es una proteína cuyo gen contiene 11 exones¹⁵⁰. Se localiza en el cromosoma 11p15.5-p11.2 en el genoma humano¹⁵¹.

Maisonpierre y cols.¹⁵² clonaron los genes humano y murino del BDNF. Demostrando que la forma madura de la proteína es igual en todos los mamíferos, en los que conserva una distribución tisular y especificidad neuronal. Se encuentra ampliamente distribuido en el cerebro (las concentraciones superiores aparecen en los cuerpos mamilares, protuberancia,

colículos, hipocampo, corteza frontal y tracto olfatorio), aunque puede encontrarse también en tejidos no neurales.

El BDNF puede ser liberado tanto en las sinapsis como fuera de ellas, e interacciona fundamentalmente con receptores de la familia de las tirosincinasas como la TrkB (receptor de tirosina kinasa) con una mayor capacidad funcional. Cuando el BDNF se interacciona con este tipo de receptores puede influir en la disminución del edema, la inflamación y la muerte perihematoma¹⁵³. Así como, en la proliferación de células madre neurales, la migración de células troncales hematopoyéticas al lugar de la lesión y la activación de los astrocitos¹⁵⁴.

Además de sus acciones demostradas en la supervivencia y crecimiento de numerosos tipos neuronales (incluidas las neuronas glutamatérgicas excitadoras), el BDNF es un importante mediador de la eficacia sináptica, conectividad neuronal y plasticidad dependiente de actividad. El ejercicio físico aumenta la secreción de BDNF en el hipocampo de roedores y lo mismo podría suceder en humanos¹⁵⁵. Estudios experimentales de isquemia cerebral transitoria, realizados en roedores sometidos a ejercicio previo, han demostrado una reducción del volumen del infarto, una mejor recuperación funcional y un aumento de la expresión de BDNF¹⁵⁶.

El BDNF también se cree que está involucrado en la fisiopatología de diferentes enfermedades psiquiátricas. Neves-Pereira y cols.¹⁵⁷ realizaron estudios genéticos, en la población escocesa, del gen del BDNF como factor de susceptibilidad para la esquizofrenia. En los trastornos bipolares, dos grupos independientes de investigadores¹⁵⁸⁻¹⁵⁹ han encontrado que el polimorfismo Val66met predomina en adultos de raza caucasiana con trastorno bipolar. En lo que se refiere a la fobia social, estudios realizados por el grupo de Berton¹⁶⁰ avalan un papel esencial del BDNF en la remodelación de la plasticidad neuronal, como respuesta a experiencias sociales aversivas.

Hall y cols.¹⁶¹ evaluaron una posible relación entre polimorfismos de BDNF y mayor susceptibilidad para el trastorno obsesivo-compulsivo. Existe correlación entre el estrés y la disminución de BDNF y éste aumenta con el tratamiento antidepresivo. El bloqueo genético de las vías de señalización del BDNF y de su receptor TrkB no parece causar conductas depresivas pero sí obstaculiza los efectos de los fármacos antidepresivos¹⁶². El BDNF ha sido también implicado en la regulación del apetito y el peso en roedores¹⁶³⁻¹⁶⁴. El grupo de Ribases ha demostrado una importante asociación entre el polimorfismo val66met y los trastornos de la conducta alimentaria^{165 166}.

También se ha encontrado una asociación entre esta molécula y el rendimiento cognitivo. En el cerebro, tanto en humanos como en animales, el BDNF está activo en el hipocampo y el córtex prefrontal dorsolateral, áreas clave para el aprendizaje y la memoria, entre otras funciones cognitivas superiores¹⁶⁷⁻¹⁶⁸.

Debido a la imposibilidad de alterar de forma experimental los niveles de BDNF en humanos, la mayoría de los autores buscan la relación entre procesos cognitivos y el BDNF mediante estudios genómicos en los que se trata, por ejemplo, de poner en relación la memoria episódica humana con el BDNF por medio del estudio de los polimorfismos del gen que codifica para dicha neurotrofina¹⁶⁹. Cada uno de los genes humanos posee una o más variantes estructurales diferentes (alelos) que se han ido incorporando a nuestro genoma. Esto también ocurre con el gen del BDNF. El polimorfismo val66met del BDNF tiene una frecuencia de aparición de, aproximadamente, el 25% en muestras caucásicas¹⁶⁹⁻¹⁷⁰. Este polimorfismo, localizado en el codón 196 del gen del BDNF, consiste en la sustitución de una valina por una metionina y parece ser el único polimorfismo identificado hasta el momento de este gen.

El BDNF influye en la sinaptogenesis ya que facilita la cadena de acontecimientos químicos que dan lugar a la potenciación a largo plazo (LTP), base molecular de la memoria y el aprendizaje, en el hipocampo; esto ocurre, posiblemente, por medio de un mecanismo que incrementa la transmisión sináptica y el acoplamiento de las vesículas sinápticas^{169,171}; es decir, un

mecanismo que altera el tráfico intracelular y la secreción de la neurotrofina 2, consistiendo el papel concreto del polimorfismo val66met en alterar el proceso de maduración de dicha neurotrofina.

Teniendo en cuenta lo dicho, parecen existir diferencias fenotípicas en función de que un sujeto sea portador de este polimorfismo o no lo sea. En estudios con humanos se ha observado que, cuando el sujeto es portador del alelo met, los hipocampos son de menor tamaño¹⁷²⁻¹⁷³, muestran menor activación en estudios con técnicas de neuroimagen funcional¹⁷⁴, el BDNF se secreta en menor cantidad^{169,175} y los pacientes rinden peor en tareas de memoria episódica^{169, 176}.

En el campo de la patología cerebrovascular hemorrágica, el BDNF no ha sido muy estudiado. Destacamos un trabajo de polimorfismos de BDNF, realizado en pacientes con hemorragia subaracnoidea secundaria a ruptura de aneurisma; cuyos resultados confirman evidencia previa acerca de una peor recuperación cognitiva en pacientes con la variante alélica val66met¹⁷⁷. Estudios experimentales realizados en patología isquémica, bien mediante la administración exógena de BDNF o regulando su expresión génica, han demostrado que el aumento de los niveles de este factor neurotrófico promueve efectos beneficiosos sobre la enfermedad, al reducir la apoptosis en el área de penumbra y aumentar la proliferación celular en la zona subventricular¹⁷⁸⁻¹⁷⁹.

Dopamina (Da)

Otra molécula que podría estar implicada en las diferencias observadas en la recuperación motora y cognitiva de los pacientes que sufren un ictus isquémico es la dopamina.

Estudios recientes han demostrado que la dopamina se encuentra relacionada con la potenciación a largo plazo (LTP) y en la plasticidad sináptica que se produce en la corteza motora primaria. Un bloqueo reversible de los

receptores dopaminérgicos D1 y D2 en la corteza motora primaria (M1) alteran temporalmente la adquisición, pero no la ejecución de destrezas motoras y LPT en M1¹⁸⁰.

Varios estudios han demostrado que la administración de levodopa mejora la velocidad motora y la destreza manual en pacientes con secuelas crónicas tras un ictus¹⁸¹, otro estudio con agonistas dopaminérgicos encontró resultados semejantes en cuanto a la velocidad pero no encontraron una diferencia significativa entre aquellos pacientes a los que se les aumentaba los niveles de dopamina y se les daba fisioterapia y aquellos a los que sólo se les daba fisioterapia¹⁸². Existen estudios previos con resultados semejantes pero todos ellos con muestras de tamaño reducido y en ocasiones con los grupos desiguales según la revisión del tema realizado por Floel y Cohen¹⁸³. No obstante parece que juega un papel importante en la recuperación de la memoria motora.

La Da no sólo se utiliza para la recuperación motora. Diversos estudios demuestran que se encuentra asociada con el rendimiento cognitivo, especialmente con las funciones asociadas al córtex prefrontal, como las habilidades ejecutivas, la velocidad de procesamiento, las habilidades visoperceptivas, la memoria episódica, la fluencia verbal y la memoria de trabajo¹⁸⁴⁻¹⁸⁹.

Una enzima involucrada en la acción de la dopamina es la Catecol-O-Metiltransferasa (COMT). La COMT está implicada en la degradación de la dopamina, inactivándola en el espacio extracelular, impidiendo su acción. Esto sucede sobre todo en el córtex prefrontal¹⁹⁰.

Existen algunos polimorfismos en el gen que codifica esta enzima que podrían influir en el rendimiento cognitivo de los pacientes. El polimorfismo más frecuente de la COMT es la variante val108/158met, presente en el 50% de los sujetos en población española¹⁹¹. Existen otros polimorfismos, como la variante val108/158val, que sustituye una metionina por una valina, presente en el 31% de los sujetos españoles, y la variante met108/158met, que sustituye una

valina por una metionina, presente en el 19%¹⁹¹. La variante met108/158met posee una menor actividad enzimática, lo cual promueve un aumento de la cantidad de dopamina en el espacio extracelular del córtex prefrontal, dando lugar a una mayor estabilidad de las conexiones a dicho nivel¹⁹². Algunos estudios han encontrado que los sujetos portadores de la variante val108/158val presentan un peor rendimiento en tareas de función ejecutiva y atención que los portadores del alelo met108/158met^{187-188,193-194}, y recientemente se ha demostrado, mediante estudios con neuroimagen funcional, que el polimorfismo COMT val158met se relaciona con distintos componentes de la memoria de trabajo¹⁹⁵. Sin embargo no se ha estudiado el efecto de este polimorfismo en la recuperación tras el ictus.

No obstante, en el ictus, los estudios se han dirigido más a analizar el efecto que puede tener el tratamiento con Da, que como se ha señalado era positivo en el aspecto motor. Los estudios se han centrado en el papel que puede tener en la afasia. Un estudio con administración de levodopa muestra una mejoría de los pacientes frente a placebo en afasias, sobre todo causadas por lesiones anteriores¹⁹⁶. En el caso de la utilización de agonistas dopaminérgicos como la bomocriptina los datos son menos consistentes. Algunos autores encuentran un beneficio claro¹⁹⁷⁻¹⁹⁹, otros grupos encuentran un efecto positivo en estudios iniciales²⁰⁰ en pacientes con una afasia moderada²⁰¹, pero cuando los mismos autores aumentan la muestra estos resultados pasan a ser no significativos²⁰²⁻²⁰³. Otros autores no encuentran una mejora con el tratamiento²⁰⁴⁻²⁰⁵. No obstante, estos trabajos siguen presentando limitaciones metodológicas como la variabilidad en las pruebas utilizadas, el carácter subjetivo de algunas de ellas y, sobre todo, el pequeño tamaño de las muestras evaluadas en la mayoría de los estudios.

Folato y Homocisteína

El folato es un cofactor en el metabolismo que promueve la remetilización de la homocisteína, un aminoácido citotóxico que contiene sulfuro y que puede inducir la separación de los filamentos de ADN, estrés oxidativo y apoptosis.

Desde hace años se sabe que la dieta con folatos es necesaria para el correcto desarrollo del sistema nervioso y que bajos niveles de folato en las embarazadas incrementa el riesgo de déficits en la formación del tubo neural en el embrión²⁰⁶. En las células adultas el efecto tanto del folato como de la homocisteína juegan un papel importante en la supervivencia y la programación de la muerte celular por su papel en la reparación o daño del DNA de la célula²⁰⁷.

Pero además de esta función, ambas tienen relación con procesos de neuroplasticidad. La sobreactivación de los receptores de glutamato está implicada en la patogénesis de varias enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas. La homocisteína puede activar las sinapsis de esos receptores de glutamato²⁰⁸⁻²⁰⁹. También se ha visto que el folato puede mejorar la excitabilidad de los circuitos hipocampales a través de la desinhibición de las neuronas GABAérgicas presinápticas²¹⁰. No obstante el papel exacto que juegan la homocisteína y el folato en el aprendizaje, la memoria y la plasticidad sináptica está por determinar, aunque sí se conoce cada vez más su relación con distintas enfermedades neurodegenerativas e ictus.

Los niveles de homocisteína incrementan de forma natural en el envejecimiento normal y también se han visto aumentados en pacientes con EA²¹¹⁻²¹³. Se piensa que dichos niveles pueden preceder a la enfermedad²¹⁴ y hay autores que los consideran un marcador temprano de deterioro cognitivo y atrofia cortical^{211,215-216}. También se han encontrado niveles elevados de homocisteína en la enfermedad de Parkinson²¹⁷⁻²¹⁸, aunque dicho aumento pueda estar influido por el propio tratamiento de la enfermedad. Asimismo, se han encontrado bajos niveles de folato y elevados niveles de homocisteína en

pacientes con enfermedades psiquiátricas como la depresión²¹⁹ y la esquizofrenia²²⁰ (**figura 13**).

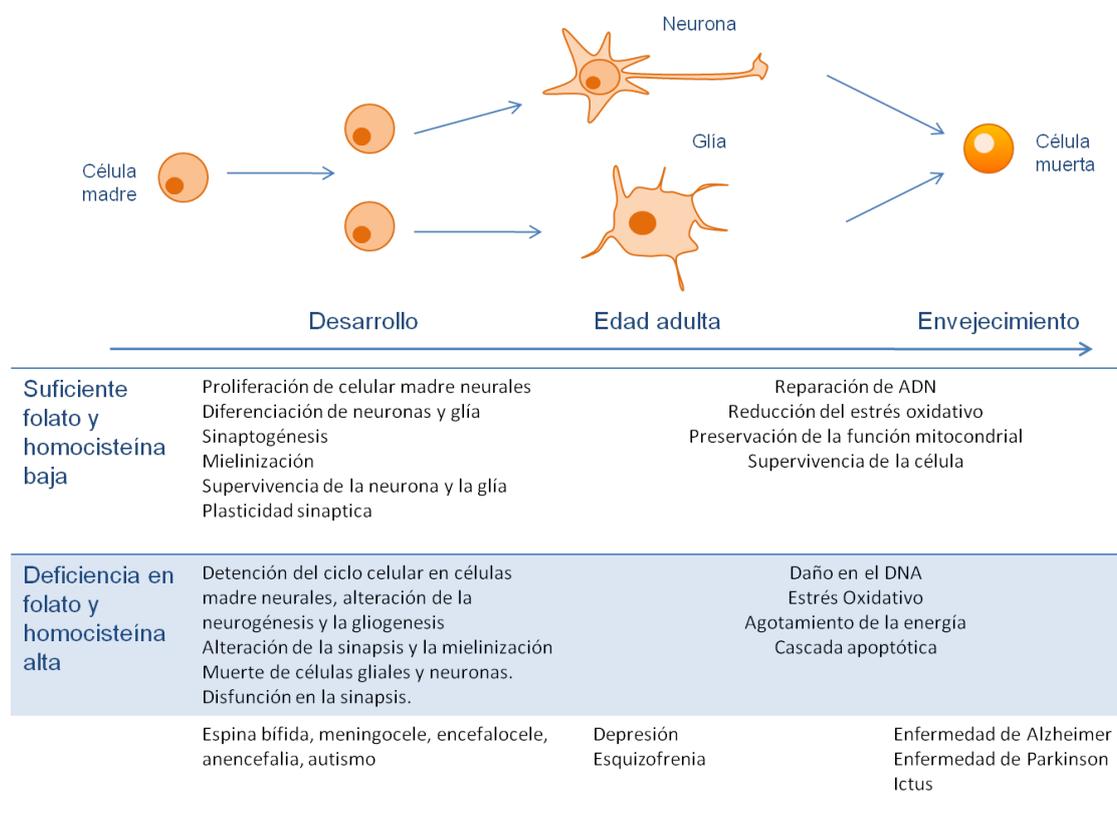


Figura 13: El papel del folato y la homocisteína a lo largo del desarrollo, la plasticidad en la edad adulta y el envejecimiento del sistema nervioso. Adaptación de la figura realizada por Mattson y Shea²⁰⁷.

En cuanto al ictus, se sabe que altos niveles de homocisteína incrementa el riesgo de ictus²²¹⁻²²² y de leucoaraiosis²²³. Se sabe que los niveles bajos de folato y la hiperhomocisteinemia es frecuente en pacientes que han sufrido un ictus y además se encuentra asociada con la atrofia cortical²²⁴ y peor rendimiento cognitivo²²⁵, aunque en este último estudio también lo encuentran asociado a mayor número de ictus por lo que no podemos determinar una relación directa entre los niveles de homocisteína y el rendimiento cognitivo.

4.2. Estrés oxidativo

Otro mecanismo que puede contribuir a la recuperación cognitiva es la inhibición de fenómenos de estrés oxidativo. El estrés oxidativo es causado por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) y la capacidad de un sistema biológico de neutralizar los reactivos intermedios o reparar el daño resultante.

En los últimos años los estudios demuestran que el estrés oxidativo está involucrado en la patogenia de varias enfermedades degenerativas. Durante el envejecimiento normal, también se ha encontrado un incremento en la producción de radicales libres, promotores del estrés oxidativo y de daño en el DNA²²⁶.

En la isquemia cerebral, debido a la pérdida del aporte constante de energía metabólica, se produce un desequilibrio, la formación de ROS puede exceder la capacidad antioxidante de las neuronas, provocando alteraciones de algunos constituyentes celulares, como proteínas, ácidos nucleicos y lípidos.

8-Hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OHdG)

La 8-Hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OHdG) es un producto de la oxidación de los nucleótidos del DNA y un buen marcador del estrés oxidativo.

Existe un aumento de los niveles de 8-OHdG en distintas patologías degenerativas, en la enfermedad de Alzheimer, no sólo se encuentra aumentada en el tejido cerebral post-mortem²²⁷⁻²²⁸, sino que los niveles en líquido cefalorraquídeo correlacionan con los años de evolución²²⁹. En la enfermedad de Parkinson, los niveles de 8-OHdG están aumentados en la sustancia negra²³⁰⁻²³¹, en líquido cefalorraquídeo y en suero²³², y permite diferenciar entre pacientes y controles, aunque no se asocia a la presencia de demencia²³³.

En pacientes adultos sin patología degenerativa los niveles de 8-OHdG en orina se relacionaban con el rendimiento en pruebas cognitivas²³⁴.

En el ictus contamos con pocos trabajos al respecto, en estudios con animales, se ha encontrado que tras la isquemia se produce un aumento de estrés oxidativo en el hipocampo que los autores ponen en relación con el deterioro cognitivo que se produce tras el ictus²³⁵, pero no contamos en la actualidad con estudios con pacientes que confirmen estos datos.

Glutation

El glutatión es un importante antioxidante que protege a las células del daño oxidativo²³⁶ y mejora la función endotelial en pacientes con factores de riesgo coronario²³⁷⁻²³⁸. La actividad del glutatión está ligada a la acción de la glutamato-cistein ligasa (GCL), una enzima que reduce su velocidad de síntesis. Algunos polimorfismos de la enzima GCL se han asociado con una mayor disfunción endotelial y un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio. El polimorfismo más frecuente de la GCL es el GCLM-588C/C, presente en el 76% de los sujetos en Europa. El polimorfismo GCLM-588C/T sustituye el nucleótido citosina (C) por timina (T) en la posición 588, y está presente en el 20% de la población. Finalmente, el polimorfismo GCLM-588T/T lo presenta el 4% de los sujetos europeos²³⁹. En la literatura sólo se encuentra un trabajo que intenta relacionar la presencia de estos polimorfismos con el deterioro cognitivo²⁴⁰. En este estudio se encontró que los portadores del alelo T (tanto GCLM-588C/T como GCLM-588T/T) presentaban un mayor riesgo de demencia a los 3 meses tras el ictus. Sin embargo este estudio, realizado en población asiática, plantea ciertas limitaciones metodológicas, como no excluir pacientes con deterioro cognitivo previo y utilizar el test minimental como única evaluación del deterioro cognitivo, con lo que estos datos no pueden considerarse concluyentes.

4.3. Angiogénesis

Un aspecto fundamental dentro de la plasticidad cerebral, es la neoformación de una estructura vascular sobre el área lesionada ó angiogénesis. La angiogénesis, entendida como la aparición o remodelación de vasos sanguíneos preexistentes, es un proceso fundamental de los organismos vivos no sólo durante la embriogénesis sino también en otras circunstancias como la curación

de las heridas, la formación del endometrio, el cuerpo lúteo y la placenta. Este proceso depende de un estricto balance entre factores activadores e inhibidores. El desarrollo normal de la angiogénesis está bien delimitado y estrictamente regulado; por el contrario, una angiogénesis mal regulada está implicada en diversas patologías como la retinopatía diabética²⁴¹, la psoriasis²⁴², la artritis reumatoide²⁴³ y los hemangiomas²⁴⁴.

Los mecanismos moleculares de la angiogénesis son complejos e implican a un gran número de proteínas y receptores. Una de las proteínas relacionadas con la angiogénesis es el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), aunque además posee efectos neurotróficos y neuroprotectores. La angiopoietina (ANG) también desempeña un papel relevante, pero así como el VEGF estimula la migración de células endoteliales y promueve la supervivencia y proliferación celular; la ANG por el contrario actúa como mediador entre el endotelio y la matriz extracelular, favoreciendo la maduración y estabilización de los vasos.

Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)

El VEGF promueve la angiogénesis por inducción, diferenciación y quimiotaxis de células endoteliales²⁴⁵. El VEGF responde a varios estímulos: hipoxia e isquemia (mediante el factor inducible de hipoxia 1 (HIF-1)), factores de crecimiento (EGF, TGF- α y - β , KGF, IGF-1, FGF y PDGF), oncogenes activados (por ejemplo Ras), citocinas (IL-1- α y IL-6), p53 mutado, estrógenos y óxido nítrico. Estos estímulos aumentan la expresión del VEGF²⁴⁶⁻²⁴⁷ que induce la proliferación de células endoteliales derivadas de arterias, venas y vasos linfáticos²⁴⁸, y de otros tipos celulares no endoteliales²⁴⁹. Además, el VEGF promueve la migración celular e inhibe la apoptosis²⁵⁰, aumenta la conductividad hidráulica de microvasos aislados y causa vasodilatación por medio de óxido nítrico, que proviene de las células endoteliales. Una de las funciones de VEGF, desconocida hasta ahora, es su papel regulador de la migración neuronal durante el desarrollo del sistema nervioso central²⁵¹.

4.4. Plasticidad y recuperación de la función tras el ictus

Uno de los mecanismos más importantes que contribuyen a la recuperación funcional tras un ictus es la plasticidad cerebral, que engloba una serie de cambios anatómicos y funcionales, encaminados a lograr la recuperación funcional. Dichos cambios son en definitiva una respuesta a estímulos que ocurren tras el daño cerebral²⁵²⁻²⁵³. Actualmente las técnicas de neuroimagen funcional como la resonancia magnética funcional (RMf), o la tomografía por emisión de positrones (PET) permiten estudiar la neuroplasticidad en vivo.

Plasticidad y recuperación de la función motora:

El déficit motor es la sintomatología más prominente y más estudiada del ictus. Estos déficits tienen un periodo de recuperación espontánea durante los primeros meses tras el ictus²⁵⁴, dicha recuperación ha sido atribuida a una reorganización cortical, la cual ha sido confirmada por distintos estudios. Estudios con PET²⁵⁵ han mostrado que tras el ictus, en la fase subaguda (2-7 semanas tras el ictus), se produce una activación de la corteza motora primaria y del área motora suplementaria bilateral en pacientes que tienen una alteración motora moderada y una buena evolución. Dicha activación disminuye con el paso del tiempo (a los 6 meses) y no se produce en pacientes que tienen déficits graves y que no recuperan la función. Asimismo, estudios con RMf²⁵⁶, han mostrado que tareas de rehabilitación como la práctica mental (ensayo cognitivo de los movimientos físicos), y la práctica directa (realización repetitiva de algunas tareas), producen no sólo una mejoría funcional significativa, sino también, un aumento de la activación en áreas de la corteza premotora y la corteza motora primaria bilateral, así como cambios en la activación de la corteza parietal ipsilateral a la mano afectada.

Plasticidad y recuperación del lenguaje

En cuanto a la recuperación de funciones cognitivas, la mayoría de los estudios realizados con pacientes con ictus se han centrado en el estudio del lenguaje. Sabemos que la recuperación que se produce en la primera semana tras el ictus se debe al efecto de la reperfusión en áreas adyacentes a la lesión, al menos en el caso del lenguaje²⁵⁷.

Una vez superada esta recuperación inicial, si la lesión se produce en niños que no han adquirido el lenguaje, estos pueden recuperar tanto el lenguaje como su rendimiento cognitivo general a un nivel de normalidad. Dicho nivel se mantendrá en etapas posteriores del desarrollo incluso después de haber adquirido el lenguaje, pero no llegará a los niveles de rendimiento de los niños sin lesión. En niños que sufren crisis comiciales no se produce dicha recuperación y mantienen un rendimiento significativamente más bajo. Además dicha recuperación tampoco puede ser atribuida a una recuperación espontánea ya que todos los niños que participaron en el estudio tuvieron una estimulación extra durante su desarrollo (clases adaptadas, logopedia, etc.)²⁵⁸.

Para saber cómo se producía esta recuperación, Elkana y cols.²⁵⁹ valoraron a pacientes con afasia que habían sufrido un ictus siendo menores de edad (de 10 a 18 años). Estos pacientes comparados con los controles, activan más áreas del hemisferio contralateral para realizar las tareas lingüísticas, pero el tener un mejor rendimiento no estaba asociado a una mayor activación contralateral, sino a la activación de áreas del hemisferio izquierdo. A los 3 años de la primera valoración y con una mejoría significativa de la función, estos mismos pacientes presentaron una disminución de la activación contralateral respecto de la primera valoración y un aumento de áreas del hemisferio izquierdo.

En adultos también podemos ver una recuperación de la función asociada a cambios en las pruebas de neuroimagen. En el caso del lenguaje, en adultos, se ha encontrado una activación de las áreas contralaterales en fases subagudas, que algunos autores encuentran asociadas a un mejor

rendimiento²⁶⁰ y otros no²⁶¹. Tras un periodo de seguimiento, al igual que sucedía con los niños, la activación de áreas derechas disminuye a favor de un aumento de la activación de las áreas izquierdas que siempre se asocia a una mejoría de la función. Esto les lleva a plantear que la restauración de las redes del hemisferio izquierdo son mucho más efectivas para la recuperación del lenguaje, aunque algunos pacientes requieran de una activación inicial de áreas contralaterales²⁶¹⁻²⁶².

Una de las áreas más significativas en las que se encuentran cambios en la activación durante la recuperación de la función es el giro frontal inferior tanto izquierdo como derecho²⁶⁰⁻²⁶¹. Hay autores que afirman que es la activación del giro frontal inferior izquierdo la que se encuentra asociada con una mejora estrictamente lingüística, como el rendimiento en tareas de denominación de dibujos y la comprensión de frases. Mientras que la activación del giro frontal inferior derecho puede estar reflejando una mejora de aspectos no lingüísticos²⁶³. Hay autores como Crosson y cols.²⁶⁴ que consideran que aunque es interesante preguntarse dónde se produce la recuperación, si en áreas derechas o izquierdas, es aun más apropiado, preguntarse cuando los mecanismos del hemisferio izquierdo son suficientes para restaurar la función, como en lesiones pequeñas de buen pronóstico, y cuándo son las estructuras del lado derecho las que tienen que jugar un papel importante en la recuperación, por ejemplo con grandes lesiones en áreas del lenguaje.

Otro área que parece clave en la recuperación del lenguaje, concretamente en la comprensión del mismo, es la corteza temporal superior anterolateral (**figura 14**). Warren y cols.²⁶⁵⁻²⁶⁶, mostraron mediante varios estudios con PET, que para una buena comprensión del lenguaje hablado se tiene que producir una conexión entre áreas de la corteza temporal superior anterolateral, el giro frontal inferior izquierdo y áreas de la corteza derecha temporal superior anterolateral. En pacientes con afasia no sólo se producía una interrupción entre las conexiones derechas e izquierdas de la corteza temporal superior, sino que dicha desconexión se encontraba asociada con déficit en la comprensión oral de palabras y frases. Hay que decir que ninguno

los pacientes incluidos en este estudio, tenía una lesión específica en la corteza temporal superior, y a pesar de ello mostraban este déficit de comprensión y de conexión entre estas áreas. Un subanálisis dentro de este estudio²⁶⁵ mostró que los pacientes afásicos que no tenían déficit de conexión, presentaban un mejor rendimiento en tareas de comprensión pero además, presentaban una activación superior a lo normal en el giro frontal inferior izquierdo, lo que los autores interpretaron como un posible mecanismo compensatorio.

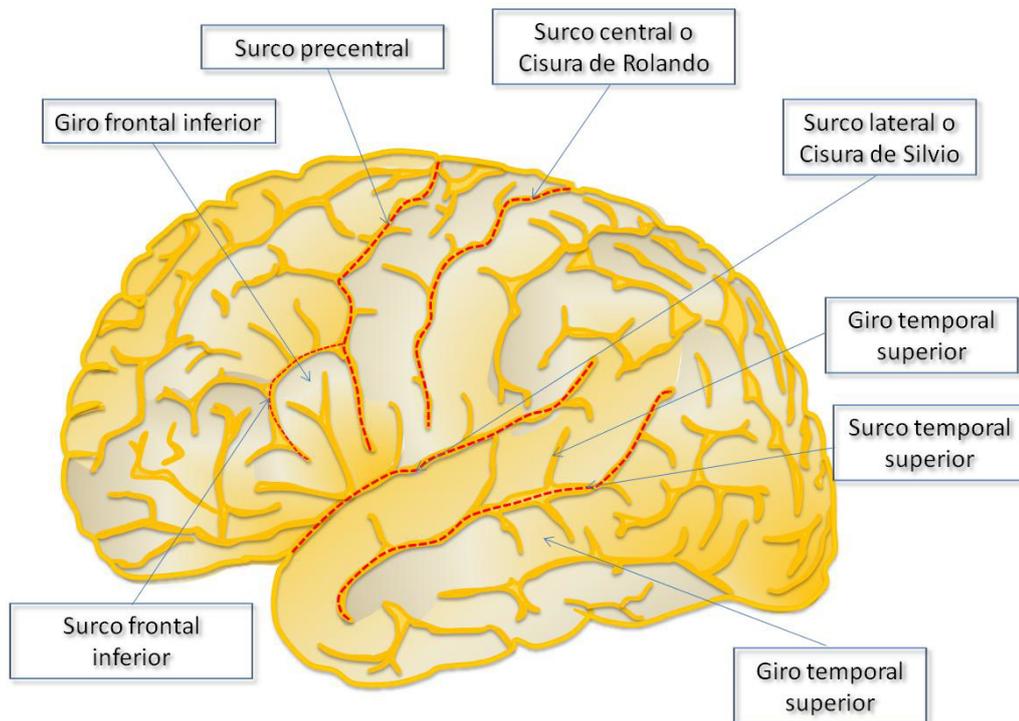


Figura 14: Esquema de las distintas áreas anatómicas relacionadas con la recuperación del lenguaje en los estudios de neuroimagen.

De la misma forma, mediante estudios con PET²⁶⁷ se ha visto que pacientes tras lesiones de las áreas perisilvianas posteriores, con afasia de Wernicke, presentaron durante la realización de distintas tareas de lenguaje, una clara activación del hemisferio derecho en el giro temporal superior, áreas premotoras inferiores y en la corteza prefrontal lateral, áreas homotópicas a las áreas clásicas del lenguaje del hemisferio izquierdo.

En cuanto al efecto que puede tener el tratamiento de logopedia y rehabilitación del lenguaje en la plasticidad cerebral, existen múltiples estudios que muestran cambios en la actividad cerebral en áreas izquierdas perilesionales, áreas homologas del hemisferio derecho y una actividad bilateral.

Crinion²⁶⁸, en una revisión del tema muestra que tras el tratamiento se produce un aumento de la activación en áreas tanto ipsilaterales como contralaterales dependiendo de los estudios, mostrando así un efecto de la plasticidad en adultos incluso en fases crónicas. No obstante los estudios a este respecto son escasos, cuentan con una muestra de tamaño reducida y como señala el propio Crinion, no realizan el tratamiento el tiempo suficiente como para que se pueda concluir cuál es el efecto real que puede tener la rehabilitación en la plasticidad.

Estos estudios principalmente realizados con pacientes con afasia de Broca han encontrado resultados semejantes a los llevados a cabo con paciente con afasia de Wernicke. Así Musson y cols.²⁶⁹ encontraron en 4 pacientes con afasia de Wernicke que mostraban lesiones en áreas temporales izquierdas, que tras unas sesiones de tratamiento intensivo de comprensión del lenguaje, todos los pacientes mejoraron en la función y mostraron una mayor activación en la parte posterior del giro temporal superior derecho y el precuneus izquierdo.

En la **tabla 2** que se muestra a continuación, se resumen los datos de estos estudios, mostrando el efecto que tienen distintas intervenciones del lenguaje en la activación cerebral, su relación entre mejora del rendimiento y el aumento o disminución de la activación y qué áreas son las que muestran más claramente estos cambios, así como la lateralización de las mismas.

Tabla 2: Tratamiento de la afasia y cambios en la activación cerebral. Abreviaturas: MEG: magnetoencefalografía; RMf: resonancia magnética funcional; CILT: terapia del lenguaje inducida por restricción.

AUTORES	N	AFASIA	NEURO-IMAGEN	INTERVENCIÓN	RELACIÓN TTO. Y ACTIVACIÓN	ÁREA ACTIVADA Y RESULTADOS
Breier, J.I. et al ²⁷⁰	6	Broca	MEG	CILT para anomia	No	Giro frontal inferior derecho pretratamiento y respuesta al tratamiento positiva
Cherney, L.R y cols. ²⁷¹	2	Broca	RMf	Auditivo multisensoria/ Facilitación visuo-verbal /comprensión lectora	Si	Resultados distintos en cada paciente
Fridriksson, J. et al ²⁷²	3	Broca/ anomia	RMf	Tratamiento de la anomia/aprendizaje sin error /recuperación espacial/ práctica concentrada	2/3	Aumento de áreas perilesionales izquierdas y áreas del hemisferio derecho, sólo con el material entrenado
Fridriksson, J. y cols. ²⁷³	3	Broca	RMf	Tratamiento en denominación fonético vs semántico	2/3	Cambio de la activación bilateral con ambos tratamientos
Meinzer, M. y cols. ²⁷⁴	1	Broca	RMf	CILT en alemán en paciente bilingüe	si	Cambio de la activación bilateral sólo con material en Alemán
Vitali, P. ²⁷⁵	2	Broca	RMf	Clave fonológica para anomia	si	Aumento de la activación en áreas perilesionales al área de broca y en áreas frontales derechas cuando la lesión engloba todo el área de Broca extensa
Mussom M. ²⁶⁹	4	Wernicke	PET	Terapia breve-intensiva de comprensión del lenguaje	si	Aumento de las activación del giro temporal superior derecho (áreas posteriores)

Plasticidad y recuperación de otras funciones cognitivas

En cuanto a los estudios que se han realizado con resonancia magnética y el entrenamiento/rehabilitación en otras funciones cognitivas como la atención, la memoria, las praxias o las funciones ejecutivas, son escasos y la mayoría están realizados con personas sanas o con pacientes con traumatismos craneoencefálicos.

En personas sanas, sin lesión cerebral, el entrenamiento cognitivo puede producir cambios a nivel de la sustancia gris²⁷⁶⁻²⁷⁷. En personas con

traumatismo craneoencefálico la plasticidad y el entrenamiento inducen una redistribución de las redes implicadas en la atención visoespacial²⁷⁸.

En cuanto a la recuperación en pacientes con ictus, cuando se produce en niños, en periodo de desarrollo, la lateralización posterior de una función después del ictus depende más de la función que sea, que de donde se localice. Así por ejemplo, el lenguaje tiende a mantener la lateralización izquierda, mientras que otras funciones como las visoespaciales mantienen la lateralización en menor medida²⁷⁹. Como se ha mencionado antes, algunos autores encuentran que la actividad intelectual general puede recuperarse a niveles normales siempre y cuando el paciente no presente crisis y con un rendimiento que no llega a equipararse al de los niños sanos²⁵⁸. No obstante, hay autores que muestran que la recuperación va a estar mediada en gran parte por la edad a la que se produzca la lesión y la localización de la misma. Así, estos autores²⁸⁰ encuentran que los niños que sufren la lesión en su etapa perinatal tienen un rendimiento peor que aquellos niños que presentan la lesión con más edad. Además aquellas lesiones que incluyen áreas corticales y subcorticales presentan un peor pronóstico que las de aquellos niños con lesiones sólo corticales o sólo subcorticales.

En adultos con ictus, los más frecuentes son los estudios que observan la plasticidad cerebral que se produce para la recuperación motora (hemiplejias/hemiparesias), y gracias a ellos sabemos que las áreas premotoras, el área motora suplementaria y la corteza cingulada, contienen representaciones somatotópicas que colaboran con la vía piramidal y que estas vías paralelas pueden ayudar a alcanzar la mejoría²⁸¹. Sin embargo los estudios con alteraciones cognitivas no lingüísticas son más escasos.

Thimm y cols.²⁸² entrenaron mediante un programa computarizado de alerta, que incluía tareas de mantenimiento de la atención y heminegligencia, a 7 pacientes con ictus derechos que mostraban déficits crónicos (de más de 3 meses de evolución). Tras dicho entrenamiento estos pacientes mostraron no sólo una mejora en la alerta, sino además, una mejora en las tareas de heminegligencia que además se relacionaba con un aumento de la actividad en

el córtex frontal derecho, córtex cingulado anterior, precuneus, cuneus y giro angular. **(figura 15).**

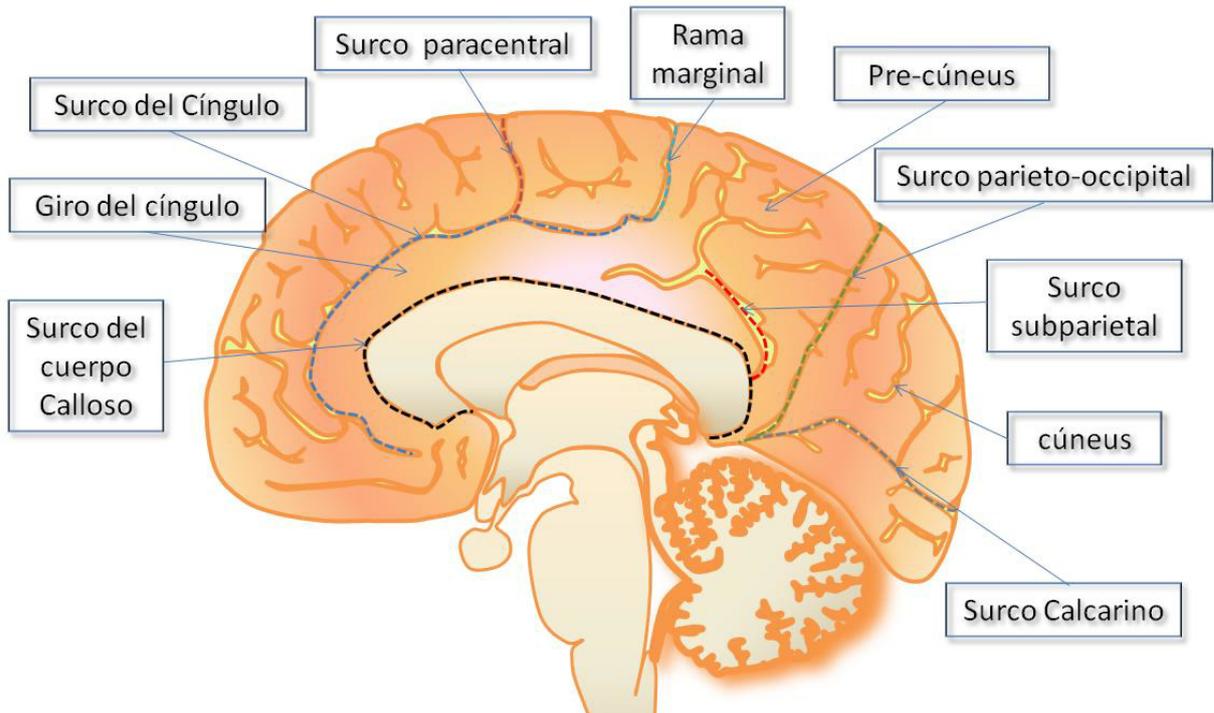


Figura 15: Esquema de algunas de las áreas relevantes en la recuperación de funciones cognitivas.

Otro de los estudios realizados con pacientes con ictus es el realizado por Barbarulo y cols. con pacientes apráxicos y resonancia magnética funcional²⁸³. En este estudio observan como la imitación de tareas activan un sistema neuronal en espejo, propios de la imitación de gestos, pero también el córtex prefrontal dorsolateral izquierdo y el putamen y el córtex temporal anterior derecho involucrados en los procesos emocionales y motivacionales.

En la rehabilitación de la heminegligencia, la mayoría de los estudios con resonancia magnética han valorado cómo se produce la plasticidad espontánea²⁸⁴, pero pocos han estudiado el efecto que puede tener la rehabilitación. Así, Pantano²⁸⁵ encuentra que tras 2 meses de tratamiento se produce un incremento de la perfusión tanto en áreas anteriores derechas como izquierdas, pero sólo el incremento del volumen sanguíneo cerebral en áreas anteriores izquierdas correlacionaba con la heminegligencia. Dicho volumen, correlacionaba inversamente con una asimetría cerebelosa izquierda-derecha, pre y post tratamiento. Según estos autores, esto muestra el papel de los movimientos oculares frontales (control voluntario del movimiento) en los mecanismos de recuperación de la exploración visual en pacientes con heminegligencia grave.

En la recuperación de agnosias destaca el estudio realizado por Engelen y cols.²⁸⁶ donde se comparan las áreas implicadas en el reconocimiento de sonidos ambientales en pacientes con agnosia auditiva parcialmente recuperada y controles sanos. Estos autores encuentran que la activación bilateral de áreas homologas a las que conocemos que son responsables de una función normal, regiones peri-infarto y una amplia red neocortical, se han visto relacionadas en los mecanismos de reorganización que se producen tras el daño cerebral para recuperar, o compensar, el déficit.

5. REHABILITACIÓN COGNITIVA:

5.1. Definición y base teórica:

Barbara Wilson, en 1997, señaló que el término “rehabilitación cognitiva” se puede aplicar a “cualquier estrategia o técnica de intervención destinada a permitir a los pacientes y a sus familias, vivir con, manejarse, atravesar, reducir o sobrellevar los déficits cognitivos ocasionados por un daño cerebral”. Ampliando posteriormente el concepto a “un proceso mediante el cual las personas que han sufrido un daño cerebral trabajan junto con los profesionales de la salud para remediar y aliviar los déficits cognitivos producidos por afectación neurológica”²⁸⁷.

La rehabilitación cognitiva en el ictus tiene como finalidad última la recuperación funcional del paciente. Para ello, es necesario no sólo la rehabilitación de los aspectos puramente cognitivos sino la consideración de otros aspectos como la recuperación física y emocional.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), podemos clasificar las secuelas tras un daño cerebral según las deficiencias, discapacidades o minusvalías. En este sentido las deficiencias pueden ser consideradas como el daño en estructuras físicas o mentales, por ejemplo en el caso de un ictus bilateral de la arteria cerebral posterior, la deficiencia de este paciente podría ser una afectación del hipocampo y áreas relacionadas con la memoria con los consecuentes problemas de memoria, esto sería el déficit. La discapacidad hace referencia no a estructuras sino a los problemas que tiene la persona en sí por tener dichas deficiencias. Siguiendo con el mismo ejemplo, este paciente tenía una discapacidad para recordar recados, preguntar las mismas cosas, etc. Por último esta discapacidad hace que determinadas actividades que la persona realizaba dentro de la sociedad como trabajar, actividades de la vida diaria o de ocio se vean afectadas, a eso es a lo que llamamos minusvalía. La **figura 16** muestra un ejemplo.



Figura 16: Ilustración de cómo una patología se relaciona con la deficiencia, la discapacidad y la minusvalía. Adaptación de B. Wilson.²⁸⁷

Barbara Wilson (1997)²⁸⁷ critica el papel de la neuropsicología cognitiva, que hasta el momento se centraba en las deficiencias a través de la valoración del paciente con test, más que en las discapacidades, que son los impedimentos que encuentra la persona y que se manifiestan a través de problemas en su vida cotidiana; o las minusvalías, que presentan dichas personas por causa de la sociedad o de un entorno inadecuado. Esta autora señala que si la rehabilitación está orientada a la intervención en la discapacidad, no debe valorarse con medidas de deficiencias como pueden ser los test neuropsicológicos, sino que la eficacia o no deberá ser valorada con medidas de discapacidad.

Además, B. Wilson²⁸⁷ realiza un análisis de las distintas formas en las que se lleva a cabo la rehabilitación cognitiva y los puntos débiles de cada una de ellas. Siguiendo esta línea hay 4 formas de abordar la rehabilitación cognitiva:

1. Focalizada en la realización de prácticas, ejercicios y estimulación.

Este tipo de intervenciones se centran en una función que se desea rehabilitar y se estimula, en la actualidad frecuentemente con programas de ordenador. La principal queja que hace de las intervenciones centradas en la realización de ejercicios es que salvo en atención, en otras funciones no han mostrado una efectividad clara. E incluso en aquellos que han demostrado su efectividad, entendiendo como esta una mejora en las deficiencias del paciente, no se muestra una generalización de esas mejoras a su vida diaria, es decir, no hay una mejora de su discapacidad.

2. Basada en modelos teóricos de la neuropsicología cognitiva.

El segundo modelo de rehabilitación que se realiza es aquel que se basa en complejos modelos teóricos de las distintas funciones, para ver exactamente que componentes se encuentran dañados en un paciente en concreto y que componentes deberían ser objeto de intervención. La principal crítica en este tipo de intervenciones es que son útiles para indicarnos "Qué" tratar pero no "Cómo" tratar. Es decir, mientras que los modelos cognitivos neuropsicológicos son extremadamente útiles en la identificación de la naturaleza del déficit, y de la explicación de los fenómenos que observamos, estos nos dan poca información o ninguna de la forma de tratar el déficit²⁸⁸. Además dicho modelo es útil para identificar los déficit en pacientes con un daño concreto pero en la práctica clínica la mayoría de los pacientes con daño cerebral tienen múltiples déficits, y para este grupo, los modelos teóricos son menos útiles²⁸⁷.

La otra crítica importante que hace de este tipo de intervenciones y del modelo anterior, es que ignoren aspectos emocionales, sociales o conductuales que pueden estar influyendo en la minusvalía del paciente y los problemas que presenta en la sociedad.

3. Combinan la teoría y la práctica de la neuropsicología, la psicología cognitiva y la psicología comportamental.

Estos modelos aplican los modelos de aprendizaje, modificación de conducta, resolución de problemas, etc. de la psicología clínica a la rehabilitación del paciente. El principio básico de este tipo de abordaje es que los problemas diarios del paciente con daño cerebral se pueden reducir con técnicas de modificación de conducta. Si el paciente deja de aprender o de cambiar, es el psicólogo el que está fallando al no encontrar la estrategia correcta.

Al igual que en los casos anteriores, este modelo se centra en la rehabilitación de aspectos más cognitivos que emocionales, no obstante, sí incluye ocasionalmente tratamientos orientados a aspectos emocionales cuando son necesarios como entrenamiento en técnicas de relajación o manejo del estrés.

4. Aquellos programas que usan una aproximación holística de la rehabilitación teniendo en cuenta aspectos emocionales, motivacionales y otros aspectos no cognitivos, sumados a los aspectos cognitivos ya mencionados.

Este tipo de tratamientos incluyen sesiones grupales e individuales donde el objetivo es conjuntamente la recuperación cognitiva, emocional y funcional del paciente. Este tipo de programas hacen que el paciente tenga un menor estrés, incrementan la autoestima y mejoran la productividad de sus participantes²⁸⁹.

Existen distintos tipos de programas dentro de este enfoque holístico. Rattok y cols.²⁹⁰ compararon tres de estos programas y encontraron que los tres producían los mismos resultados en cuanto a vuelta al trabajo a los 6 meses de seguimiento. Pero los resultados diferían en algunos aspectos, el programa que se centró más en aspectos cognitivos, mostraba una mejora en tareas cognitivas, el que se centró en aspectos sociales presentaba mejor rendimiento en aspectos de interrelación y aquel programa que se centró en ambos aspectos mostró mejora en ambos aspectos.

El principal problema de este tipo de programas es la gran demanda de recursos que necesitan: de 8-10 profesionales a tiempo completo para el tratamiento de 12-15 pacientes²⁸⁷. Aunque según algunos autores, este tipo de programas son efectivos desde el punto de vista económico porque reducen significativamente el número de personas que requieren supervisión las 24 horas y el gasto económico que supone²⁹¹.

5.2. Momento en el que debe realizarse la intervención

Un aspecto importante a tener en cuenta es el momento en el que debe comenzarse dicha rehabilitación.

En estudios con animales se ha demostrado que el momento en el que se realice la intervención es crucial. En ratas con una isquemia focal se observa como un ambiente enriquecido²⁹² o un entrenamiento rehabilitador²⁹³ producen una mejora de las capacidades sensoriomotoras del animal, así como, cambios en la plasticidad cerebral con un incremento en la ramificación dendrítica. Pero dichos cambios dependen del momento en el que se inicie el tratamiento, cuanto más temprana sea la intervención más efectiva es. Estos datos sugieren que el cerebro después del ictus muestra una mayor sensibilidad a los principios de la experiencia rehabilitadora y dicha sensibilidad disminuye con el paso del tiempo.

En humanos, en rehabilitación motora hay autores que apuestan por una intervención temprana para una mejor recuperación. Es el caso de Paolucci y cols.²⁹⁴ quienes observaron esta cuestión en un estudio con una muestra de 135 pacientes con ictus, a los que clasificaron en tres grupos experimentales. Todos ellos recibieron el mismo programa de rehabilitación motora, pero el primer grupo lo comenzó en los 20 primeros días tras el ictus, el segundo entre los 21-40 días y el último entre los 41-60 días. Demostraron que el momento en el que se iniciaba el tratamiento tenía una influencia directa en los beneficios que se obtenían de él, tal y como sucedía en los modelos animales.

En la rehabilitación cognitiva en pacientes con TCE, algunos trabajos no han encontrado un efecto claro de la rehabilitación en la fase aguda cuando se controlaba el efecto de la recuperación espontánea²⁹⁵. No obstante, un estudio realizado con TCE e ictus, que no halló diferencias significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control cuando se controlaba la variable de recuperación espontánea (tiempo desde el ictus), sí observó que a los 6 meses de la intervención, los pacientes del grupo intervenido mantenían esa mejora mientras que los pacientes del grupo control mostraban un peor rendimiento²⁹⁶. Y en otro estudio sólo realizado con pacientes con ictus sí se halló un efecto positivo de la intervención cognitiva en la fase aguda más allá de la recuperación espontánea²⁹⁷.

En un metaanálisis realizado por Cicerone y cols. (2000)²⁹⁸ incluyen entre sus recomendaciones el realizar la intervención en la fase postaguda tanto del ictus como del traumatismo craneoencefálico, sin tener en cuenta los datos positivos que él mismo aportaba.

En el momento actual la recomendación de la mayoría de los autores es comenzar la rehabilitación en el ictus tan pronto como sea posible. Primero, porque los estudios con animales muestran que existe un periodo-ventana para los mecanismos de neuroplasticidad que se producen tras el ictus²⁹⁹⁻³⁰¹. Segundo, porque la rehabilitación puede mediar o potenciar la recuperación funcional mientras estos se producen. El retraso en el inicio del tratamiento se asocia con una disminución de la reorganización cortical y una reducción de las posibilidades de alcanzar una adecuada recuperación funcional.

Una vez que el paciente está médicamente estable debe iniciarse el plan de rehabilitación multidisciplinar y por objetivos, e incluso en la fase aguda debe comenzarse con la rehabilitación de forma precoz e integrada en unas asistencia organizada como la unidad de ictus³⁰².

5.3. Técnicas de Rehabilitación

El uso de Guías e Información sobre la enfermedad

Aunque no se trata de una técnica de rehabilitación cognitiva, dar información al paciente y los cuidadores siempre es el primer punto de toda intervención psicológica tras el ictus. La información sobre la enfermedad y sus posibles causas, así como las expectativas realistas de recuperación a corto plazo hace que el paciente y la familia se adapten mejor a la nueva situación, minimiza la sensación de incertidumbre y previene alteraciones de tipo emocional desarrolladas por unas expectativas catastrofistas o poco realistas.

Torres-Arreola³⁰³ mostró que una vez que los pacientes habían recibido una rehabilitación básica, era igual de eficaz dar información a los pacientes y familiares sobre estrategias de rehabilitación que dar dicha información y un tratamiento de fisioterapia extra.

Pero una de las primera cuestiones que se encuentran si resolver en la actualidad es cuando debe darse la información al paciente. En algunas guías se propone dar la información al inicio de los programas de rehabilitación, inmediatamente después de la fase aguda, pero esto es porque están realizadas por rehabilitadores y personal que tienen al paciente en ese momento. La falta de información en ocasiones es una de las principales quejas de las familias en la atención médica por lo que sería lógico pensar que debería facilitarse desde la fase aguda, pero en ocasiones el problema no es la falta de información, sino la imposibilidad de asimilarla por parte del paciente y la familia en un momento en el que acaba de producirse el daño.

Independiente del momento en el que se realice, el otro punto clave es qué información debe darse al paciente, en este sentido múltiples guías intentan cubrir este aspecto. Ostwald y cols. en el 2008³⁰⁴, tras la revisión del material que había hasta el momento estableció los puntos principales que debía tener una buena guía educativa: Información sobre la recuperación, el estrés, promoción de estilos de vida saludables, resolución de problemas especiales, entrenamiento terapéutico, afrontamiento de la nueva situación e

información de los recursos a los que puede acceder en la comunidad. Todos estos puntos se desarrollan en la **tabla 3**.

No obstante, estos autores no valoraron la efectividad de las mismas, sino que a través de casos clínicos nos sugieren como debe realizarse según ellos el uso de la guía que proponen. Estos autores no sólo daban a los pacientes la guía, sino que impartían sesiones educativas a domicilio sobre los la información que contenía, les daban asistencia telefónica y en alguna ocasión incluso se les facilitó medicación a personas que estaban en el programa y no podían acceder a ella por falta de recursos económicos. Por lo que los beneficios que pudieran observarse de tal intervención no pueden ser atribuidos únicamente a la facilitación de la información, sino más bien al seguimiento global que se hizo de los pacientes en los 6 meses siguientes al ictus.

Tabla 3: Principales Categorías Educativas con el contenido específico de las guías. (Traducido de Ostwald y cols.³⁰⁴).

Recuperación del ictus	Stress	Promoción de estilo de vida saludable	Problemas especiales	Entrenamiento Terapéutico	Afrontamiento	Recursos en la comunidad
Tipos de ictus	Manejo de los enfados	Actividades adaptativas	Afasia	Actividades de la vida diaria	Resolución de problemas	Ayudas financieras
Prevención del ictus	Conducta	Actividades de Ocio	Problemas de vejiga	Seguridad en la casa	Ejercicios de relajación	Agencias, grupos de apoyo, asociaciones.
Manejo y seguimientos médicos	Depresión	Ejercicio Físico	Complicaciones en el manejo de la enfermedad	Movilidad	Sistema de soporte	
Fatiga	Manejo del dolor y la pérdida	Nutrición	Disfagia	Postura y rango de movimientos	Parada de pensamiento	
Intimidad	Stress por el ictus	Patrones de sueño	Labilidad emocional	Uso de la equipación especial	Manejo del tiempo	
			Parálisis facial		Estrategias de afrontamiento	
			Dolor			
			Espasticidad			

Dentro de todos estos aspectos, uno de los más destacables para los cuidadores eran los cuidados de terapéuticos y dentro de estos el 82% de los cuidadores señalaron como de mayor interés las técnicas para realizar los traslados de una forma segura³⁰⁵.

En nuestro país, el grupo de estudio de las enfermedades cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología, publicó una guía práctica para el paciente y sus cuidadores³⁰⁶ que recoge los principales aspectos: información general de la enfermedad, los trastornos que puede producir para comprenderlo y ayudar a superarlos, los problemas cotidianos que suelen surgir al llegar a casa, cómo adaptarse a la discapacidad, algunos problemas médicos que pueden surgir después del ictus, la incorporación a actividades instrumentales y la vuelta a la vida normal, información sobre los recursos sociales y ayudas, con algunas direcciones de interés.

Orientación

Decimos que un paciente está orientado cuando sabe quien es y dónde está, tanto en tiempo como en espacio. Para llevar a cabo esta actividad el paciente tiene que estar consciente, tener acceso a una información básica sobre su memoria autobiográfica y percepción.

La orientación es fundamental y su tratamiento fue uno de los primeros en ser incluido dentro de los programas de rehabilitación y estimulación. Dentro de las técnicas utilizadas la más conocida es la denominada Terapia de orientación a la realidad. Esta técnica consiste en facilitar la orientación tanto témporo-espacial como personal mediante preguntas directas y la presentación continua de informaciones de orientación sobre sí mismo y su entorno³⁰⁷. Una revisión de los estudios realizados utilizando esta técnica muestra que es efectiva y consigue una mejora en los pacientes tanto desde el punto de vista cognitivo como conductual, aunque con unas diferencias en ocasiones no significativas. No hay datos concluyentes sobre cuánto tiempo dura dicha mejora tras la finalización de la misma³⁰⁸ aunque algunos estudios demuestran

que el mantenimiento de dicha terapia en el tiempo puede proteger del deterioro, por ejemplo, en pacientes con demencia³⁰⁹.

Atención y Negligencia

La atención es una función básica dentro del funcionamiento cognitivo y su alteración o mejora afecta al resto de funciones.

Existen distintos tipos de atención de tal manera que la rehabilitación de la misma se puede realizar a distintos niveles. Podemos ir desde las actividades atencionales más básicas, como orientar el procesamiento de la información hacia un estímulo determinado, lo que denominamos atención focalizada; o podemos complicar la tarea haciendo que el sujeto mantenga dicha atención a lo largo del tiempo (atención sostenida); que lo haga a pesar de existir otros estímulos semejantes que puedan distraerle (atención selectiva); hacer que cambie el estímulo al que debe prestar atención en función del tiempo o de otro estímulo (atención alternante); o que atienda a varios estímulos a la vez (atención dividida). Pero sin duda uno de los fenómenos que más interés ha despertado, sobre todo en la rehabilitación de pacientes con ictus, es la heminegligencia o hemiatención. Los pacientes con heminegligencia son pacientes que ignoran o no prestan atención a los estímulos que se presentan en el lado contralateral a la lesión. Esta patología es mucho más frecuente en lesiones derechas, por lo que en ocasiones también se suele denominar heminegligencia unilateral izquierda. En una revisión sobre el tema Allegri³¹⁰ estableció que en función de los estudios, cuando los pacientes son evaluados sistemáticamente del 31-46% de los pacientes con lesiones derechas presentan heminegligencia, frente al 2-12% de los pacientes con lesiones izquierdas. Weintraub y Mesulam³¹¹ propuso un modelo atencional que da una explicación a este fenómeno. Según él, existe una asimetría hemisférica en los procesos atencionales de tal forma que cada hemisferio tiende a dirigir la atención al hemiespacio contralateral, pero en el caso del hemisferio derecho también tiene cierto control sobre el hemicampo ipsilateral, de tal manera que en las lesiones del hemisferio izquierdo no aparecen alteraciones atencionales debido a que el hemisferio derecho sigue coordinando la distribución de la atención de ambos

hemiespacios. Mientras que en las lesiones del hemisferio derecho, el izquierdo no coordina la distribución de la atención del hemiespacio izquierdo apareciendo la conducta de heminegligencia.

Aparte de la lateralización hemisférica la heminegligencia se suele producir por lesiones parietales inferiores (área 39 y 40 de Brodmann)^{310,312} aunque en menor medida puede aparecer por lesiones en otras áreas como áreas frontales y en los ganglios basales^{310,313}. Uno de los ejemplos más descriptivos al respecto es el Sr. Morris descrito por Tom Manly y cols³¹⁴. El señor Morris, cuando se le pedía que dibujara un objeto, tendía a incluir sólo información del lado derecho del mismo. Si se le pedía que seccionara a la mitad una serie de líneas dibujadas arbitrariamente en un papel, sólo seccionaba aquellas situadas a la derecha del mismo. Estando hospitalizado se le solicitó que describiera su casa como si se estuviera aproximando desde el frente. El paciente lo hizo con bastante detalle pero no mencionó ninguna de las habitaciones situadas a su mano izquierda, entonces se le solicitó que mentalmente cambiara de posición y describiera su casa aproximándose a ella desde la parte trasera, y entonces el paciente describió aquellas habitaciones que antes había ignorado. Otros casos de interés son los descritos por Sacks³¹⁵ o los descritos por Bisiach y Luzzatti³¹⁶.

Hay que decir que la mayoría de los pacientes que presentan negligencia unilateral después del ictus, recuperan espontáneamente estos síntomas en unas pocas semanas^{19,317}. Para los demás estos síntomas pueden ser muy incapacitantes en su vida diaria y pueden dificultar su recuperación motora³¹⁸.

Algunas de las técnicas utilizadas para su rehabilitación de la atención y la heminegligencia han sido^{314, 318-319}:

Técnicas de búsqueda visual: Existen distintas modalidades pero la finalidad última es conseguir que el paciente voluntariamente se fuerce a buscar un elemento concreto en toda la superficie visual (papel o pantalla de ordenador).

Lectura y copia: los pacientes presentan habitualmente dificultades en esta área por lo que se entrena en el escaneo de palabras y posteriormente frases que el paciente debe leer y copiar estimulando así su recuperación.

Copia de dibujos: siguiendo la filosofía anterior, hay algunos autores que en la copia de dibujos ponen el elemento a copiar (dibujos complejos o líneas) en el lado izquierdo de la lámina y que el paciente deba realizarlo a la derecha del mismo para forzar al paciente aun mas al mantener la atención en el lado izquierdo.

Descripción de una escena: El paciente debe describir con la mayor precisión posible una escena determinada, la dificultad de la tarea estará determinada por el aumento de detalles de la misma y el número de elementos que se presenten en el lado afecto.

Estas técnicas que comenzaron siendo inicialmente tareas de lápiz y papel han ido progresivamente adaptándose a las nuevas tecnologías y ahora frecuentemente se realizan programas computarizados, algunos de los mas conocidos son aquellos basados en el paradigma de Posner³²⁰. Este paradigma consiste en que el paciente debe mantener fija su atención en el punto central de la pantalla sin mover los ojos y deben apretar un botón lo mas rápido posible cuando detecta el estímulo, estos se aparecen en distintas partes del campo visual. También se está tendiendo a utilizar de entrenamiento que no incluyen un único tipo de tareas sino trabajan distintos tipos de atención como en el programa realizado por Sohlgerg³²¹ denominado APT (Attention Process Trainig). Este programa incluye múltiples tareas e incluye no sólo componentes puramente atencionales sino también relacionados con tareas de aprendizaje. En los últimos años se comienza a utilizar la realidad virtual tanto en el diagnóstico como en la rehabilitación de los pacientes con heminegligencia³²².

En el caso de los pacientes con heminegligencia se presenta el problema añadido de que los pacientes tienden a no utilizar el brazo del área ignorada, frecuentemente el izquierdo, por eso algunas de las técnicas de rehabilitación

de estos pacientes incluyen el movimiento y concretamente el movimiento del lado afecto. Algunos ejemplos de estas técnicas son:

Tareas de imaginación de movimientos³²³: Donde el paciente debe imaginar posturas con el lado afecto después de haberlas visto con el lado sano. Y también se le entrena al paciente en imaginar secuencias de movimientos que luego debe repasar mentalmente.

Restricción inducida por la terapia o "Constraint Induced Therapy":

Esta técnica consiste en inmovilizar mediante un cabestrillo el brazo sano o atendido para forzar la utilización del lado afecto, así el paciente podrá ir obteniendo progresos con el lado izquierdo y eso actuará reforzando su conducta y fomentar así su uso, fortaleciendo las representación neural del mismo. Múltiples autores han encontrado un efecto positivo de esta técnica que es utilizada no sólo para el tratamiento de pacientes con heminegligencia³²⁴ sino también en pacientes con hemiparesia sin afectación de la atención, aunque una revisión reciente sobre el tema pone de manifiesto que la mayoría de los estudios son incompletos y miran su efectividad inmediatamente después del tratamiento y con resultados negativos unos meses después del mismo³²⁵. También se está empleando para mejorar la espasticidad en casos crónicos³²⁶.

Otra de las técnicas utilizadas para activar el miembro contralateral es la **señalización del espacio motor o "Spatial Motor Cueing"**³¹⁰, la cual consiste en enseñar a personas con heminegligencia a utilizar su miembro contralateral a la lesión para señalar estímulos y realizar diferentes actividades, en algunos casos para señalar se utilizan dispositivos electrónicos que emiten sonidos en un intervalo de tiempo variable y que el paciente debe apagar con la mano izquierda y visualizar o hacer con ella la tarea entrenada.

Memoria

La memoria también es una función compleja con la que no podemos trabajar de forma global. Existen distintos tipos de memoria, con bases neurofuncionales diferentes y con frecuencia un paciente puede tener afectado un tipo de memoria y no otro. Por eso se recomienda la valoración de los

distintos tipos de memoria y trabajar sobre los aspectos más dañados apoyándonos en los subtipos de memoria más preservados.

Comenzando con la **memoria declarativa**, es decir, aquella que podemos expresar mediante el lenguaje, podemos distinguir entre recuperar hechos que el paciente adquirió antes de un momento determinado, habitualmente el comienzo de la enfermedad (memoria retrograda), y ser capaces de adquirir nueva información en el momento actual (memoria anterógrada).

En el caso de la **memoria retrograda**, dentro de ella encontramos a su vez distintos tipos de técnicas en función del tipo de memoria que se quiera estimular:

1. **Terapia de reminiscencia**^{307,327}. Esta técnica ha sido ampliamente utilizada en población anciana, tanto para la estimulación de la memoria en pacientes con demencia y deterioro cognitivo leve, como en la mejora de su estado de ánimo. Se centra en el trabajo con la **memoria autobiográfica**, que es la recuperación de acontecimientos personales del pasado del paciente. Suele estar asociada a un tiempo (fecha) y un espacio determinado (lugar), por ejemplo: "se casó el 30 de junio de 1956".

Dicha terapia cognitiva se caracteriza por facilitar que el paciente acceda a acontecimientos autobiográficos remotos. Para ello se pueden hacer preguntas al paciente directamente sobre dichos acontecimientos o proporcionar estímulos facilitadores como objetos, canciones, fotografías o películas, etc. Se interviene recordando los aspectos sucedidos en el pasado personal, partiendo del supuesto de que los recuerdos antiguos y remotos se encuentran relativamente preservados en estos pacientes. Se trata de centrar el recuerdo en los aspectos personales de los acontecimientos vividos más que en la perfección del recuerdo y de su correcta localización episódica, es decir, fecha y lugar. Esta técnica es más efectiva cuando se realiza en grupos ya que incluye el efecto positivo de la interacción social³²⁸, si se incluye al cuidador mejora no sólo al paciente sino que reduce el estrés del cuidador³²⁹. Hay

autores que propusieron como una ganancia añadida el hecho de que dicho trabajo se realizara intergeneracionalmente, es decir, que la persona que ayude al paciente en la recopilación de los datos sea una persona de otra generación³³⁰.

Una revisión realizada en 2005 sobre la utilización de esta técnica, muestra efectos positivos en 5 ensayos clínicos con grupo control, obteniendo mejoras en memoria, humor y en el estrés de los cuidadores que participaron³³¹. Actualmente siguen realizando estudios cada vez más completos con resultados semejantes³³² y se está llevando a cabo una investigación para valorar su utilidad en referencia al coste-beneficio de la técnica³³³.

2. **La memoria semántica** en contraposición de la memoria episódica, son los conocimientos generales que poseemos del mundo y que son independientes del contexto espacial y temporal en el que se aprendieron³³⁴. Este conocimiento puede incluir conocimientos geográficos, históricos o la representación que tenemos de las palabras. El tipo de conocimiento semántico que se haya perdido va a determinar el tipo de técnica a utilizar, pero todas ellas se utilizan también para el aprendizaje de nueva información por lo que serán comentadas en el apartado siguiente.

Siguiendo con la memoria declarativa, la **memoria anterógrada**, hace referencia a aquella información nueva que el paciente quiere adquirir, la capacidad de aprendizaje. Para la estimulación y rehabilitación de este tipo de memoria se han utilizado distintas técnicas:

1. **Recuerdo demorado**³³⁵⁻³³⁶: Es una técnica que consiste en que el paciente realice un aprendizaje y un nuevo re-aprendizaje de la misma información en un corto periodo de tiempo. La distancia entre el primero y el segundo se irá aumentando en función de que el paciente lo realice correctamente. Este tipo de aprendizaje se realiza con información relevante para el paciente. Por ejemplo, se pregunta al paciente algo que le hemos dicho que recuerde, si no lo sabe se la informa y se le vuelve a preguntar a los pocos minutos, si de nuevo no lo sabe, se le da la

información y se vuelve a preguntar con el mismo intervalo o uno menor, pero si esta vez si lo sabe, se vuelve a preguntar pero aumentando el intervalo.

2. **Estrategias mnemotécnicas**³³⁶⁻³³⁸: Dichas estrategias, como se ha comentado anteriormente, pueden ayudar al paciente a aprender nueva información (memoria anterógrada) o bien "re-aprender" información ya aprendida (memoria semántica).

Estas estrategias se pueden clasificar según el tipo de material que utilicen en verbales y visuales, y deben elegirse en función del problema de la vida diaria que se quiera resolver:

Verbales: Son útiles para el paciente cuando lo que se quiere aprender son listas de palabras, como la lista de la compra o textos escritos como las noticias del periódico. Algunas de estas técnicas son:

- a. Unión de iniciales (ej: acrónimos)
- b. Asociación fonológica, alfabética
- c. Facilitación de clave fonética
- d. Elaboración de rimas
- e. Palabras clave
- f. Agrupación semántica

Dentro de las estrategias verbales, son más útiles aquellas que utilizan un procesamiento más profundo, generalmente de tipo semántico, en comparación con un procesamiento más superficial como el fonético. Por ejemplo, para memorizar la lista de la compra es más útil ordenar la información por categorías semánticas (carne, fruta, productos de limpieza...), que por orden alfabético³³⁸.

Visuales: Son útiles cuando el paciente quiere asociar nombres de personas a caras, recordar donde se guardan las cosas en casa o incluso para

aprenderse textos y listas de palabras asociándolos a algo visual. Este último caso es especialmente interesante en paciente que tienen afecto sólo el hemisferio izquierdo y por tanto tienen dificultades con la información verbal pero no con la información visual y puede valerse de ella^{336, 338}. Algunas de ellas son:

- a. Repaso visual
- b. Creación de imágenes
- c. Método loci o técnica de los lugares
- d. Asociación de una cara a un nombre
- e. Asociación de una imagen a una palabra.

Estas técnicas tienen una serie de ventajas³³⁸:

- a. Obligan a concentrarse en la tarea durante la fase de codificación.
- b. Proporcionan sentido al material que se ha de recordar.
- c. Permiten organizar la información de una forma sistemática.
- d. Ayudan a formar redes de información significativa.
- e. Potencian el reconocimiento de las ventajas de la visualización.
- f. Ofrecen un mayor "feedback" durante el proceso de aprendizaje.

No obstante también presentan una serie de limitaciones³³⁶:

- a. Como la utilización de estas técnicas depende de las funciones preservadas, sólo los pacientes con deterioros moderados se beneficiarán de ellas y los pacientes con una afectación grave no serán capaces de aprenderlas y aplicarlas correctamente.
- b. Las personas que logran aprender estas técnicas tienden a no utilizarlas fuera del contexto en el que han sido entrenados y por tanto no son generalizadas a su vida diaria. Por lo que la estrategia mnemotécnica y el

material a utilizar deben ser enfocadas a los problemas del paciente en su vida diaria.

3. **Técnicas de estudio.** Aunque no son las más utilizadas para la rehabilitación de pacientes con daño cerebral, sí pueden ser útiles en casos concretos cuando el paciente quiere aprender textos escritos. Estas técnicas permiten procesar el material en profundidad mejorando así la comprensión del mismo y su organización y por lo tanto facilitar su recuerdo. Una de las técnicas más utilizadas es la denominada PQRST. Su nombre corresponde al acrónimo inglés de "Preview, Question, Read, State, Test", fue descrita por primera vez por Robinson en 1970³³⁹ y se recoge en múltiples manuales de rehabilitación ^{336, 338}.

El paciente, a la hora de aprender un texto, debe seguir los siguientes pasos:

1. Preview –Ojear (hacer una visión general del material con el objeto de averiguar el tema principal)
2. Question- Formular preguntas sobre el texto
3. Read- Leer el material
4. State- Expresar. Contestar las preguntas
5. Test- Retención de la información

Ya se ha comentado al tratar la memoria declarativa, como se puede ayudar al paciente a recuperar aquellos acontecimientos/datos aprendidos en el pasado y cómo aprender nueva información. Pero hay otro tipo de memoria declarativa que es especialmente útil en nuestro día a día y es la capacidad de acordarnos en un futuro de lo que tenemos que hacer, también denominada **memoria prospectiva**. Para un paciente es especialmente útil acordarse de acudir a una cita o hacer determinada tarea en el momento preciso. Para ello se ha mostrado útil la utilización de cuadernos de notas, diarios, calendarios o alarmas, pero para la utilización efectiva de este tipo de ayudas el paciente con daño cerebral a menudo necesita un entrenamiento específico. Una de las

ayudas más utilizadas es la realización de un libro de notas, en el que el paciente puede no solo ver lo que ha hecho sino también lo que tiene que hacer. Pero para que esta ayuda sea efectiva el libro debe tener una serie de secciones que permitan al paciente organizar la información y servirle de ayuda tanto para su almacenaje como para su recuperación. Una de las subdivisiones más utilizadas es la propuesta por Sohlberg y Mateer en 1989³⁴⁰. Para estos autores el cuaderno de notas debe incluir :

- a. Información orientativa sobre quien es y la causa de su amnesia (datos biográficos y del daño cerebral)
- b. Un apartado de sucesos o actividades que el paciente ha realizado.
- c. Un apartado de Calendario donde el paciente pueda anotar los horarios, citas y compromisos.
- d. Otro para apuntar las actividades que tiene que hacer.
- e. Planos de los lugares a los que debe ir y transportes que puede necesitar.
- f. Nombres de las personas con las que necesita relacionarse
- g. Actividades laborales que realiza.

Estos autores³⁴⁰ también incluyen un programa de entrenamiento para que el libro de notas sea realmente efectivo. En él se incluye que el paciente debe tener primero una sesión de entrenamiento para familiarizarse con los apartados del libro, ver los objetivos de cada uno de ellos y familiarizarse con su manejo. Después, mediante **técnicas de simulación o "juegos de roles"**, el paciente debe utilizar el libro, primero en situaciones de laboratorio y luego en situaciones de su vida real. Aparte de este entrenamiento, otros autores han propuesto otras técnicas como la técnica del **recuerdo demorado**³⁴¹, o el **aprendizaje sin error**³⁴², como técnicas útiles para el entrenamiento de pacientes en el uso de ayudas externas. Ambas serán explicadas más adelante en detalle.

Además del libro de notas, en los últimos años están aumentando otro tipo de ayudas externas como las agendas electrónicas, alarmas, etc. Antes de elegir una ayuda externa determinada para un paciente se debe tener en cuenta las características del paciente y el dispositivo. Estas técnicas se han mostrado más eficaces en los pacientes con una inteligencia media o superior, un aceptable nivel de razonamiento, conciencia de sus déficits y habilidades para iniciar la conducta³³⁸.

Debido a que son técnicas que intentan suplir a la función y no restaurarla, algunos autores recomiendan las ayudas externas como el entrenamiento con mejores resultados en pacientes con daño cerebral grave³³⁸. Pero también hay que tener en cuenta que el uso de estas ayudas electrónicas en ocasiones es difícil de aprender para los pacientes, se necesita del uso de otras funciones que deben estar preservadas o poco dañadas como la comprensión de instrucciones complejas o las funciones ejecutivas por lo que los mejores resultados no se obtienen con pacientes graves, sino como pacientes con un daño moderado³⁴³.

Una reciente revisión sobre las técnicas de rehabilitación de la memoria y sus resultados, muestra que los pacientes con una afectación más leve se benefician más de técnicas autoadministradas y mnemotécnicas, mientras que la rehabilitación de los pacientes con alteración amnésica grave debería enfocarse en técnicas de manejo de conducta, transmisión de conocimiento dominio-específico (ya que es difícil que se produzca la generalización a otros ámbitos) y la compensación de los déficits de memoria entrenando al paciente en el uso de ayudas externas, que se realizará utilizando la memoria implícita³⁴⁴, que son las técnicas que se explicarán a dentro de la memoria procedimental.

Hay un tipo de memoria que no podemos transmitir mediante el lenguaje, es la denominada **memoria no declarativa o implícita**. Dentro de este tipo de memoria se incluye el aprendizaje de tareas motoras como montar en bicicleta o escribir a máquina, pero también el aprendizaje de hábitos, y por ello como se ha comentado antes, son indicadas para el entrenamiento del paciente

en el uso de ayudas externas. En los pacientes con daño cerebral este tipo de memoria suele mantenerse más preservada y en ocasiones sirve de apoyo para mejorar la adaptación del paciente con alteración en otro tipo de memoria, por ejemplo, entrenar a un paciente en una rutina diaria para que no olvide tomar la medicación y sepa por el momento de la rutina en el que se encuentra si ha tomado la ha tomado o no, supliendo así sus fallos en memoria prospectiva y retrospectiva.

Para este tipo de memoria contamos con varias técnicas que se han mostrado útiles:

1.- **Encadenamiento o "chaining"**³³⁶: Esta técnica es particularmente útil para el entrenamiento de los pacientes en actividades de la vida diaria que requieren la realización de secuencias que involucran a varias actividades, por ejemplo, poner la lavadora. Este procedimiento consiste en descomponer una acción motora compleja, en múltiples pasos o componentes simples. El paciente debe ir aprendiendo cada uno de estos pasos de forma independiente y asociando un paso al siguiente, de tal manera que al final el paciente aprende la secuencia completa. Existe una variante inversa o "hacia atrás" en la que la conducta empieza a entrenarse desde el último paso o meta hacia atrás, es decir, asociando cada paso con su inmediato anterior. Mediante estos métodos distintos autores han descrito como consiguieron que un paciente aprendiera a pasar de una silla de ruedas a una silla normal³⁴⁵ o aprender una tarea de trabajo compleja³⁴⁶.

Esta técnica también es útil para enseñar a un paciente a ir de un lugar a otro o cualquier otra acción compleja que se pueda dividir en acciones más sencillas.

2.- **Aprendizaje sin error**: Es una técnica descrita por A.D. Baddeley, y B.A. Wilson³⁴⁷, y consiste en que no se permite cometer errores al paciente durante la etapa de aprendizaje. El paciente debe repetir en múltiples ocasiones la conducta que queremos que aprenda hasta que se habitúe a ella y a su forma de realización, pero la clave de esta técnica es que el terapeuta

debe evitar que el paciente cometa errores mientras la realiza para que no aprenda dichos errores como parte de la acción.

Esta técnica es útil no solo para el entrenamiento del paciente en acciones motoras, sino también el entrenamiento en cualquier tipo de aprendizaje declarativo o el entrenamiento en uso de ayudas externas, y se puede utilizar conjuntamente con cualquiera de las otras técnicas, como por ejemplo con la técnica anterior de encadenamiento.

En la **tabla 4** se puede consultar de forma resumida las técnicas de rehabilitación comentadas y los subtipos de memoria a los que se han hecho referencia.

Tabla 4: Resumen de las técnicas comentadas para la rehabilitación de la memoria y los subtipos de memoria que trabajan. *PQRST*: Son las siglas del acrónimo: "Preview, Question, Read, State, Test".

DECLARATIVA	Retrógrada	Autobiográfica	Reminiscencia
		Semántica: Caras	Mnemotécnicas (visualización)
	Anterógrada	Listas de palabras / Textos	Recuerdo demorado
Mnemotécnicas			
PQRST			
PROCEDIMENTAL	Secuencia de movimientos	Hábitos	Encadenamiento Aprendizaje sin error

Lenguaje

El lenguaje, al igual que la atención, determina la rehabilitación del resto de funciones. Es bastante obvio pensar que una persona que no puede hablar o comprender el lenguaje, no va a tener éxito en las técnicas de rehabilitación de la memoria o cualquier otra función, ya que aunque la tarea no sea explícitamente verbal, tiene que ser asimilada por el paciente (comprendida) y el evaluador debe poder comunicarse con él.

El diagnóstico de las alteraciones del lenguaje se hace en función de una serie de componentes que son: la fluencia del habla espontánea, la comprensión del lenguaje, la capacidad de repetir, la lectura y la escritura. En función de la alteración de estos componentes del lenguaje no sólo se clasifica a los pacientes en los principales síndromes afásicos, sino que además se establece una hipótesis de localización de la lesión (**Tabla 5**):

Tabla 5 Clasificación de los trastornos afásicos y su localización anatómica. Tabla adaptada de Ardila³⁴⁸.

CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS AFÁSICOS		
	<i>Prerrolándica</i> (Alteración principal de la fluencia)	<i>Postrolándica</i> (Alteración principal de la comprensión)
Perisilviana (alteración de la repetición)	Broca tipo I (Síndrome triangular)	Conducción (síndrome parietoinsular)
	Broca tipo II (Síndrome triangular opercular insular)	Wernicke tipo I (síndrome insular posterior del istmo temporal)
		Wernicke tipo II (Síndrome de la circunvolución temporal superior y media)
Extrasilviana (no alteración de la repetición)	Extrasilviana motora tipo I (síndrome prefrontal dorsolateral izquierdo)	Extrasilviana sensorial tipo II (Síndrome temporooccipital)
	Extrasilviana motora tipo II (Síndrome de área motora suplementaria)	Extrasilviana Temporal tipo II (síndrome parietoccipital angular)

Pero para la rehabilitación debe atenderse además a otros parámetros relacionados con los anteriores, pero desde un punto de vista funcional de las habilidades lingüísticas. Así, Holland, D. y Larimore C³⁴⁹ proponen atender a los siguientes aspectos antes de llevar a cabo una intervención:

Habilidades del lenguaje expresivo:

1. **Semántica:** Uso adecuado de las palabras y su significado.
2. **Sintaxis:** Habilidad de formar frases gramaticalmente correctas.
3. **Pragmática:** Habilidad de emplear el lenguaje dirigido a un objetivo.
4. **Discurso:** Comunicación en el más alto nivel de competencia, incluyendo la comprensión y demostración del dominio que demuestra sobre las normas sutiles, el flujo, y el contexto de la conversación.
5. **Lenguaje Escrito:** Cualquier expresión escrita, desde el símbolo más básico y la producción de letras, hasta ideas completas escritas en forma de frases.

Habilidades del lenguaje receptivo:

1. **Lectura:** Es la habilidad de comprender cualquier comunicación escrita desde el símbolo más básico y la interpretación de letras, hasta ideas complejas reflejadas en largos pasajes.
2. **Comprensión auditiva:** Que incluye la comprensión de información y el contexto emocional en el que ha sido expresada.

Estas habilidades y, sobre todo, la semántica y la sintaxis, se ven afectadas por la lesión del hemisferio dominante. No obstante, pueden aparecer ciertas dificultades en el uso del lenguaje en pacientes con lesiones en el hemisferio no dominante o bien por lesiones difusas. Holland y Larimore³⁴⁹ también hacen hincapié en estos aspectos. Así según ellos estos pacientes pueden presentar dificultades en:

1. Ser conciso y específico.
2. Mantenerse en el tema.
3. Seleccionar las frases o palabras apropiadas.
4. Interrumpir a otros frecuentemente.
5. Iniciar temas de conversación.
6. Mantener una presencia madura, al interactuar en una situación social.
7. Asimilar y usar las claves contextuales.
8. Atender a lo que los otros dicen y el flujo y progresión de la conversación.
9. Comprender la información implícita.
10. Coger la globalidad del mensaje a partir de los pequeños "bits" de información.
11. Leer la información con precisión.
12. "Leer entre líneas".
13. Escribir los pensamientos de forma fluida y comprensiblemente.

Una vez valorada la alteración del lenguaje, existen distintas formas de abordar la intervención. Para Hinckley³⁵⁰ pueden agruparse en seis categorías que quedan recogidas en la **tabla 6**.

Tabla 6: Modelos de intervención en rehabilitación del lenguaje, objetivos, mecanismos por los que atribuyen el cambio de los pacientes y tratamientos que utilizan. Adaptación de la tabla realizada por Hinckley³⁵⁰.

Enfoque de la neuropsicología cognitiva	Modelos cognitivos y de aprendizaje	Modelos lingüísticos	Enfoques compensatorios	Enfoque social.	Enfoque neurológico
OBJETIVOS					
Revelar los componentes y procesos del sistema cognitivo a través de la manipulación (tratamiento). Demostrar la utilidad de la localización funcional para el tratamiento.	Comprender la naturaleza de la cognición y el aprendizaje dentro de un sistema desordenado. Aplicar los conceptos básicos acerca de la cognición y el aprendizaje a la rehabilitación del lenguaje	Comprender la estructura del sistema de Lenguaje basándose en conductas dañadas. Aplicar los conceptos lingüísticos adecuándolos al estímulo y las características del paciente.	Identificar los perfiles de puntos fuertes y débiles del lenguaje y utilizarlos para desarrollar estrategias de compensación externas o internas.	Ponerse como meta, la capacidad de funcionar en el mundo, centrándose en los círculos sociales.	Identificar las regiones del cerebro asociadas a habilidades específicas, cambios y distintos pronósticos.
MECANISMOS DE CAMBIO; SE PRODUCEN MEDIANTE:					
La reparación o remedio de los componentes alterados y desarrollar estrategias que ayuden a compensar el déficit.	Las capacidades normales o posiblemente especializadas de aprendizaje.	El remedio o la compensación de la estructura lingüística dañada.	La compensación específica e identificable del deterioro.	Los cambios ocurren como resultado de las interacciones sociales positivas.	Los mecanismos neurofisiológicos de plasticidad cerebral.
TRATAMIENTOS					
Repetición de tareas específicas o claves jerárquicas que se derivan de una evaluación en profundidad.	Incorporación y adaptación de técnicas específicas en la intervención.	Adecuar las características lingüísticas del estímulo a la naturaleza del déficit.	Modelos de resolución de problemas basados en los puntos Fuertes y débiles.	Tratamiento en grupo o en familia; basado en centros comunitarios y comunicación entre compañeros.	Elección del tratamiento basándose en las regiones del cerebro no afectadas.

Praxias

Las praxias son habilidades motoras adquiridas y su alteración se denomina "apraxia". Según una de las definiciones más aceptadas, se entiende por apraxia todo déficit de la habilidad motora adquirida en ausencia de alteraciones motoras (debilidad, acinesia, trastorno del tono o de la postura o trastorno del movimiento) o de la comprensión, ver Calvo-Merino³⁵¹.

Existen múltiples clasificaciones de las apraxias. Una de las más utilizadas en la clínica sea la clasificación de las apraxias en ideomotora e ideativa:

Apraxia Ideomotora: Consiste en una alteración en la programación espacio-temporal de los movimientos. El paciente presenta una orientación postural o un patrón espacio-temporal anómalo en la realización de movimientos intencionados³⁵². En esta apraxia el paciente tiene la idea del acto motor, sabe lo que tiene que hacer, pero falla al llevar a cabo de forma adecuada la secuencia de movimientos, es decir, falla en cómo hacerlo³⁵³. Las principales dificultades de estos pacientes aparecen con movimientos asociados al uso de un objeto determinado cuando este no está presente, lo que se denomina pantomima de movimientos transitivos³⁵². La orden que se da para realizar este tipo de movimientos es "hacer como si utilizara...". Estos pacientes no suelen fallar en la imitación de gestos o con el uso de objetos cuando pueden manipularlos, aunque pueden cometer pequeños errores^{354,352}. Esta apraxia es la más frecuente y suele aparecer por lesiones en el hemisferio izquierdo, más concretamente en el córtex parietal inferior (área 39 y 40 de Brodmann) y en el córtex frontal en la corteza premotora lateral y medial³⁵².

Apraxia Ideativa o Ideacional: Es más infrecuente que la apraxia ideomotora y existe controversia en cuanto a su concepto. En ocasiones podemos encontrar el término apraxia ideativa, como equivalente a la apraxia conceptual, haciendo referencia a una alteración en el sistema semántico para las acciones³⁵². En este sentido el paciente no sabe lo que tiene que hacer ya que el concepto o la idea del acto motor está bloqueado o "no accesible" de la

memoria³⁵³. Los pacientes tienen dificultades en el uso de herramientas y objetos. Por ejemplo, pueden cepillarse los dientes con una cuchara o cepillarse el pelo con un cepillo de dientes³⁵⁵. Otros autores como el grupo de Heilmann, ver Barroso, y Nieto³⁵², proponen a diferencia de la apraxia conceptual, que la apraxia ideacional sería un trastorno en el sistema de producción que afecta a la secuenciación de los actos. En este sentido, los pacientes, debido a su pérdida del plan global de acción, son incapaces de combinar los distintos componentes que tiene una secuencia motora completa³⁵⁶. Pero en ambos casos, tanto por una afectación semántica, como por una afectación de la secuenciación motora, los pacientes con una apraxia ideacional presentan dificultades en realizar la secuenciación de movimientos necesarios para el uso de objetos reales. Los pacientes que suelen presentar este tipo de apraxia son pacientes con demencia³⁵².

Aparte de esta clasificación clásica, existen muchas más clasificaciones, Calvo³⁵¹ realiza una traducción de la clasificación hecha por Koski³⁵⁷ y que recogemos a continuación en la **tabla 7**:

Tabla 7: Clasificación de las distintas apraxias realizada por Koski³⁵⁷ y traducida por Calvo³⁵¹.

TIPOS DE APRAXIA	DEFINICIÓN
<i>Apraxia bucofacial/orofacial</i>	Déficit para realizar acciones con la cara o boca bajo orden verbal o imitación
<i>Apraxia cinética del miembro</i>	Enlentecimiento y entorpecimiento de los movimiento finos y precisos.
<i>Apraxia conceptual</i>	Tipo de apraxia en la que el concepto de la acción está dañado. Dificultad para utilizar objetos y para entender el significado de los gestos.
<i>Apraxia constructiva</i>	Alteración para integrar distintos componentes en el espacio en un todo.
<i>Apraxia Ideativa</i>	Déficit en el uso secuencial de múltiples objetos. Tradicionalmente se utiliza para designar la pérdida del concepto de la acción. En la actualidad la apraxia conceptual responde por esa acepción.
<i>Apraxia Ideomotora</i>	Alteraciones de la secuencia motora bajo comando verbal o imitación. Se caracteriza por alteraciones espaciales o temporales en la ejecución de la una secuencia motora.
<i>Apraxia de modalidad específica.</i>	El paciente comete errores cuando el movimiento es evocado por una sola vía modal (vista, auditiva, tacto).
<i>Apraxia óptica</i>	Trastorno de los movimientos oculares sacádicos voluntarios.
<i>Apraxia del habla</i>	Alteración selectiva para la producción de sonidos del habla.
<i>Apraxia tacto/táctil</i>	Alteración de los movimientos manuales asociados con objetos (la capacidad para realizar movimientos intransitivos está intacta).
<i>Apraxia unimodal</i>	Cualquier forma de apraxia específica para una modalidad (p. Ej., auditiva-bajo orden verbal, visual-imitación, etc.)
<i>Apraxia del vestir</i>	Alteración de los movimientos reflexivos (cuyo objeto es el propio cuerpo) que concierne sólo a la actividad de vestirse.

Durante años no se prestó atención a la rehabilitación de las apraxias por una serie de motivos y suposiciones que la investigación posterior demostró

que eran erróneas, Van Heugten³⁵⁸ recoge los principales de estos motivos y cómo fueron invalidados algunos de ellos.

1. El primero de ellos es que los pacientes que sufren apraxia, con frecuencia presentan además problemas para comunicarse (afasias) y/o trastornos motores graves en la mano dominante, lo que les obliga a manejarse con la mano izquierda. Esto hacia que las dificultades que presentaban no se consideraran apraxias y raramente eran motivo de consulta.
2. El segundo motivo era que muchos investigadores creían que la recuperación de las apraxias se producía de forma espontánea. Estudios posteriores mostraron que hay aspectos de la apraxia que se recuperan espontáneamente, mientras que otros no. En esta línea Basso y cols.³⁵⁹ encontraron que la recuperación de la apraxia ideomotora no correlacionaba con la recuperación de otras funciones cognitivas; que esta era mayor en los pacientes con lesiones anteriores y que la afectación práxica iba en función de la lesión en el hemisferio izquierdo; y que una lesión añadida derecha no empeoraba su pronóstico. Sunderland y cols.³⁶⁰ encontraron también que los pacientes que tenían una apraxia visoconstructiva (realización de dibujos y construcciones) tenían una mayor afectación y una recuperación más variable si su lesión era en el hemisferio izquierdo. Por lo tanto no se producía una recuperación espontánea de las apraxias, ni en todos los aspectos, ni de la misma forma en todos los pacientes.
3. El tercer motivo por el que no se produjo un gran interés la rehabilitación de las apraxias, es que se consideraba que la afectación sólo se veía reflejada en la exploración neuropsicológica y que no suponía ninguna dificultad para el paciente en su vida diaria, y por tanto su terapia era innecesaria. Estudios posteriores mostraron que esto no era así, y que el grado de apraxia que el paciente mostraba en la evaluación era predictivo del grado de dependencia que tenía el paciente en su vida diaria, e incluso, la evaluación de la apraxia inicialmente era predictiva de

la dependencia posterior³⁶¹. La apraxia además tenía una influencia en las actividades de la vida diaria independientemente de que el paciente tuviera hemiplejia o hemiparesia derecha³⁶². Algunos autores incluso encontraron que la apraxia era uno de los factores que se encontraba asociado con el retorno laboral de los pacientes tras un ictus³⁶³. Por ello se empezaron a desarrollar distintas técnicas para el entrenamiento de los pacientes con apraxia.

La mayoría de las técnicas que se utilizan para la rehabilitación motora tras el ictus están orientadas al entrenamiento de los aspectos motores (hemiparesias), más que a los aspectos cognitivos del movimiento (apraxias). Dentro de la rehabilitación de la hemiparesia, la terapias de entrenamiento repetitivo se han mostrado eficaces en la rehabilitación de los miembros inferiores pero no para el entrenamiento de miembros superiores³⁶⁴, por lo que se utilizan otro tipo de técnicas desde aquellas más cercanas a la fisioterapia, donde se entrenan desde los aspectos más puramente motores como el entrenamiento con la mano parética³⁶⁵, estimulación eléctrica funcional³⁶⁶, terapia Bobath³⁶⁷, el entrenamiento bilateral³⁶⁸, entre otras. Hasta técnicas que incluyen aspectos más cognitivos como, el entrenamiento en el espejo, que se basa en que la información que recibe del espejo el paciente sobre el movimiento de la mano no afectada, simulando ser la mano afectada a través del espejo, puede ayudar a restaurar la acción de la mano apráxica³⁶⁹, o técnicas con la última tecnología como robótica³⁷⁰⁻³⁷¹ o realidad virtual³⁷². Otros autores utilizan una terapia de rehabilitación de las praxias dirigida dentro de las actividades de la vida diaria³⁷³.

En cuanto a la rehabilitación de la apraxia, primero tenemos que tener en cuenta si el paciente tiene una afectación de la realización de gestos transitivos (con objetos) o intransitivos (sin objetos) o pantomimas³⁷⁴. En este último caso también hay autores recomiendan la diferenciación entre tener una dificultad para reconocer los gestos que para realizarlos³⁷⁵. Algunas técnicas efectivas para la rehabilitación de apraxias son como la utilización de claves rítmicas³⁷⁶, ejercicios con la producción de gestos³⁷⁷. Algunos autores han

encontrado que el entrenamiento en actividades de la vida diaria con terapia ocupacional reduce las posibilidades de un mal pronóstico y aumenta la actividad del paciente en escalas de actividades de la vida diaria³⁷⁸. El éxito de estos tratamientos no está influido por el deterioro en otras funciones cognitivas o por la edad del paciente³⁷⁹. Pero una revisión de los principales ensayos clínicos al respecto encuentra que, aunque es cierto que estas técnicas ofrecen mejoras en distintos test, raramente mejoran la funcionalidad del paciente o tienen relevancia clínica y los que mejoran no mantienen sus resultados a largo plazo³⁸⁰. Logan y cols.³⁸¹ no encontraron diferencias utilizando un entrenamiento de terapia ocupacional (entrenamiento en movilidad, baño, limpieza, vestido, cocina y baño) frente a un entrenamiento en actividades de ocio (deportes, actividades creativas, juegos, hobbies, jardinería, entretenimiento y compras), ambos tratamientos no mostraron diferencias significativas en cuanto a la realización de actividades de la vida diaria.

Aprovechando las tecnologías, las últimas tendencias están intentando que los pacientes puedan realizar la rehabilitación desde sus propias casas. Así están aumentando los estudios con consolas como la realidad virtual con tecnología WII^{®382} o PLAYSTATION^{®383} que se están utilizando para que los pacientes puedan realizar la rehabilitación motora desde casa.

Visopercepción y Agnosias

Al igual que el resto de funciones cognitivas, la viso-percepción o las habilidades viso-espaciales no constituyen un concepto unitario, sino que existen distintos tipos asociados a áreas cerebrales diferentes y que pueden verse afectadas de forma diferente. Holland, Hogg, y Farmer's (1997)³⁸⁴ plantearon la necesidad de realizar una clasificación de los componentes básicos que se podían identificar en las alteraciones viso-espaciales para poder realizar tratamientos específicos para cada uno de ellos. Así dividieron las alteraciones viso-espaciales en dos grandes sistemas, el primero lo denominaron "Input viso-espacial" y hace referencia a la percepción del

estimulo visual en sí, y el otro se denomina "Output viso-espacial" y hace referencia a la integración de dicha información visual, tanto con otras claves contextuales, como con componentes de acción. Shaw³⁸⁵ utiliza esta clasificación para mostrar las distintas técnicas que se pueden utilizar para la rehabilitación de las distintas alteraciones viso-espaciales:

Habilidades del Input:

1. Atención viso-espacial:

¿Qué es? La habilidad de atender a los objetos y partes del cuerpo en el espacio usando el rastreo visual. El principal déficit de la atención viso-espacial es la denominada heminegligencia comentada en el apartado de Atención.

Estrategias de recuperación: El objeto de atención se posiciona en el lado afectado (izquierdo) y se intenta llamar la atención sobre él, destacándolo, utilizando líneas rojas, con señales multimodales (tocar la parte del cuerpo que ignora o con estímulos sonoros...), utilizar vídeo juegos activos o cambiando su entorno habitual (colocando los principales objetos necesarios para el individuo en el lado izquierdo) o forzar al paciente a utilizar las extremidades afectadas por la negligencia.

Estrategias compensatoria: Utilización de mapas o adaptar el entorno en sentido contrario al anterior, forzando la colocación de los estímulos relevantes en el lado intacto para que el paciente tenga un fácil acceso a ellos.

Tanto si se utiliza una estrategia como otra la colocación de los estímulos debe mantenerse y no alterarla a un lado u otro ya que el paciente requiere de la habituación para que ambas técnicas tengan el resultado esperado.

2. Discriminación de la figura del fondo:

¿Qué es? La habilidad de discriminar los detalles importantes u objetos, como discriminar la figura del fondo.

Estrategias de recuperación: al igual que en la percepción de la profundidad se puede utilizar la identificación graduada, repetición a través de ajustes (en un contexto específico).

Estrategias compensatorias: Reestructuración o adaptación del ambiente, información a los profesionales o familiares que estén con el paciente y desarrollar estrategia de búsqueda.

3. Percepción espacial:

¿Qué es? La habilidad de percibir la relación entre los objetos y el espacio, usando las distancias, ángulos y puntos en el espacio.

Estrategias de recuperación: Identificación de figuras de objetos en distintas formas de yuxtaposición. La recuperación es mas efectiva si el paciente además de localizar los objetos debe distribuir su localización en el espacio para llegar a ellos.

Estrategias de compensación: Adaptar el entorno para que sea lo mas organizado, despejado y consistente posible. También es útil la utilización de mapas o listas de localización de objetos (ejemplo: instrucciones de que el peine está detrás del cepillo). Etiquetar los lugares de almacenamiento para que el paciente tenga que recordar el mínimo de información espacial.

4. Cierre Visual:

¿Qué es? La habilidad de identificar los objetos basándose sólo en la percepción de parte del objeto.

Estrategias de recuperación: al igual que en casos anteriores se puede utilizar la identificación graduada, repetición a través de ajustes (en un contexto específico).

Estrategias compensatorias: Reestructuración o adaptación del ambiente, información a los profesionales o familiares que estén con el paciente.

Habilidades del Output:

1. Habilidades constructivas:

¿Qué es? Habilidad de copiar, dibujar o construir objetos en dos o tres dimensiones.

Estrategias de recuperación: Entrenamiento, práctica y repetición en tareas de dibujo y construcción. La práctica puede ser graduada.

Estrategias compensatorias: Utilizar claves verbales o escritas por ejemplo con los pasos que debe seguir el paciente para realizar el dibujo o la construcción de una figura determinada.

2. Orientación espacial:

¿Qué es? Es la habilidad de determinar la localización de uno mismo en el espacio y poder moverse en el entorno.

Estrategias de recuperación: Práctica gradual en el entorno, utilizar la integración de estímulos externos táctiles y de movimiento. Recuperar o tocar objetos en distintas localizaciones. Repetición de estimación de distancias. Uso de simuladores o juegos de acción interactivos en 3D.

Estrategias de compensación: Estructuración del ambiente, uso de equipos de medición, estrategias para hacer el cálculo de relación espacial más eficiente, ayudar externas, escribir las direcciones con la dirección de retorno. Claves ambientales, solicitar ayuda o preguntar por las claves.

3. Esquema corporal:

¿Qué es? La habilidad de reconocer partes del cuerpo.

Estrategias de recuperación: Utilizar estímulos sensoriales para la identificación de partes del cuerpo. Posicionar las partes del cuerpo. Claves continuas. Usar un espejo. Trazar rutas o mapas corporales, practicar instrucciones cambiadas.

Estrategias compensatorias: Llevar una señal en la parte del cuerpo sobre la que queremos trabajar ayuda al paciente a recordarla. Usar claves externas.

Pero aparte de estas alteraciones visoperceptivas, el paciente puede tener dificultades en el reconocimiento o identificación de un estímulo, percibido a través de alguna modalidad sensorial, es lo que se ha denominado Agnosia³⁸⁶. El paciente con agnosia, tiene dificultades para reconocer el objeto a pesar de no mostrar dificultades sensoriales, atencionales o del lenguaje (anomia) que lo justifique. Hay distintos tipos de agnosia en función de la modalidad sensorial pero la más estudiada es la agnosia visual.

Cuando un paciente presenta agnosia visual, aparte de valorar los problemas visoperceptivos comentados anteriormente y actuar en consecuencia, se debe valorar si el paciente es capaz de integrar toda la información perceptiva que tiene del objeto y realizar una representación estructural del mismo que se encuentre asociada a un significado como un objeto o una cara. Para trabajar esta identificación de objetos Fernández-Guinea nos muestra algunas técnicas³⁸⁶:

1. Entrenamiento en búsqueda de características perceptivas de una categoría: Para ello se cogen categorías de objetos y se buscan rasgos que puedan ser representativos, por ejemplo, objetos de cocina: líneas rectas, o frutas líneas redondas. Una vez que el paciente sea capaz de identificar objetos cotidianos, se pueden introducir objetos menos frecuentes o pseudoobjetos.
2. Mejorar el reconocimiento de objetos y formas: Denominar dibujos y formas, emparejar dibujos y formas, clasificación de caras en función de su forma. Demostración del uso de objetos.
3. Mejorar la velocidad de reconocimiento: Se trabaja con el reconocimiento de estímulos distorsionados o incompletos como objetos, letras o

fotos. También que el paciente tenga que descubrir figuras escondidas o camufladas (por ejemplo: decir que partes faltan a un estímulo o qué está mal en una escena).

4. Utilizar la información del contexto para reconocer el objeto.

Funciones Ejecutivas:

Actualmente se emplea el término "funciones ejecutivas" frente al término "funciones frontales", ya que aunque estas estén asociadas al buen funcionamiento de los lóbulos frontales, concretamente de las áreas prefrontales, también pueden verse alteradas por la lesión en otras áreas subcorticales como el núcleo estriado o el tálamo. Además, con este término queda claro que nos referimos a los aspectos cognitivos de la afectación frontal, ya que existe otra sintomatología como las alteraciones de conducta que pueden producirse por una lesión frontal y no son funciones ejecutivas. Nos referimos a síntomas como la desinhibición, la euforia o por el contrario la apatía y la abulia, que aunque pueden estar acompañadas de sintomatología cognitiva y alteración de funciones ejecutivas, también puede aparecer independientemente de ella.

Incluso se ha llegado a proponer distintos síndromes frontales, en función de la distinta sintomatología y de la alteración en distintas áreas anatómicas del córtex frontal y sus conexiones. Distinguiéndose un síndrome de predominio disejecutivo por afectación de áreas frontales dorsolaterales, frente a un síndrome de alteración de la personalidad por alteración orbitofrontal y un síndrome caracterizado por la pérdida de la espontaneidad e iniciativa por lesiones frontales mediales o del cíngulo anterior^{29, 387}.

El término funciones ejecutivas lo debemos a Muriel Lezak, que definió así aquellas capacidades mentales esenciales para llevar a cabo una conducta eficaz, creativa y aceptada socialmente³⁸⁸. Aunque previamente, sin utilizar este término, otros autores como Luria³⁸⁹ ya habían hablado de ellas refiriéndose a una serie de alteraciones en la iniciativa, la motivación, la formulación de metas

y planes y la auto-supervisión de la conducta que solían presentarse en pacientes con lesiones frontales.

No obstante, no existe en la actualidad una definición operativa de las funciones ejecutivas unánimemente aceptada, suelen englobarse dentro de ellas: la capacidad de inhibición, de realización de tareas duales, de resolución de problemas, la flexibilidad cognitiva, la capacidad de categorización, de generalización de respuestas, de planificación, de toma de decisiones, la supervisión de la conducta y la realización de secuencias, entre otras. Así, el término es una especie de "cajón de sastre conceptual" donde se engloban aquellas capacidades necesarias para la toma de decisiones o la resolución de problemas novedosos.

En la práctica clínica, la forma de evaluar y cuantificar la alteración disejecutiva son los test neuropsicológicos. Se cuenta con un amplio abanico de test que aportan información sobre sus distintos componentes, pero como comenta a este respecto Tirapu³⁹⁰ la evaluación de las funciones cognitivas no consiste simplemente en una cuestión cuantitativa, sino que implica una serie de pasos añadidos que debe realizar un evaluador entrenado y con unos conocimientos específicos de las funciones cognitivas y de la teoría del funcionamiento cerebral, y que se debe tener en cuenta las limitaciones inherentes a la propia situación de administración de pruebas, entre ellas, estimar el funcionamiento cognitivo y conductual premórbido. Debido a la falta de un consenso en el concepto de funciones ejecutivas, Cicerone³⁹¹ afirma que el utilizar uno u otro concepto teórico sobre qué son las funciones ejecutivas es lo que va a determinar la evaluación y posterior tratamiento de las mismas.

Noreña y cols.³⁹² tras una revisión sobre los nuevos avances en rehabilitación de las funciones ejecutivas, comenta que los nuevos modelos explicativos que ayudan a operativizar, delimitar y "diseccionar" la idea de control ejecutivo, pueden tener implicaciones en los nuevos programas de rehabilitación que se planteen. Pero en la actualidad las principales técnicas que se utilizan se pueden clasificar en técnicas orientadas a mejorar el rendimiento

disejecutivo del paciente, concretamente en solución de problemas, y técnicas orientadas al control de las alteraciones de conducta.

Técnicas orientadas a la solución de Problemas:

a) Anticipación de la respuesta:

Teuber³⁹³ fue uno de los primeros autores modernos en plantear una teoría de trabajo para la rehabilitación de las funciones ejecutivas. Para él, una de las principales características que se alteran en los pacientes con daño frontal es la capacidad de anticipar, de conocer que va a suceder tras una acción determinada. Esto es especialmente relevante en la solución de problemas, porque si somos capaces de anticipar los efectos de nuestras acciones antes de realizarlos podremos elegir la opción adecuada. Para Cicerone³⁹¹ este tipo de conceptualización de las funciones ejecutivas tiene dos implicaciones para la rehabilitación: 1) Se debe proveer al paciente de la habilidad de predecir su propia conducta y las consecuencias que puede tener, lo que ayudaría a restablecer el carácter intencional del pensamiento y la acción. Y segundo, en el mismo proceso se podrían establecer mecanismos de retroalimentación o feedback que permitan al paciente verificar las discrepancias que se pueden dar entre sus intenciones, sus acciones y los resultados de su conducta. Una vez que la persona sea capaz de predecir las potenciales consecuencias de su conducta podrá tener en consideración las alternativas de cursos de acciones que se pueden producir. Cicerone y cols.³⁹¹ realizaron la rehabilitación de dos pacientes con traumatismo craneoencefálico entrenándoles en la capacidad de anticipar las consecuencias de cada una de sus acciones en tareas como la Torre de Londres, donde el realizar un movimiento u otro influye en el resultado. Con este entrenamiento consiguieron que disminuyera el número de errores que cometían los pacientes y curiosamente aumentó el tiempo de latencia previo a realizar un movimiento, que previamente era igual de breve si se trataba de una tarea fácil o difícil. Tras el entrenamiento los pacientes se tomaban más tiempo para pensar en tareas complejas más que en las sencillas, lo que se interpretó como una mejoría de su planificación.

b) Auto-supervisión:

Relacionado con la base teórica anterior también podemos incluir las distintas intervenciones sobre entrenamiento en la habilidad de los individuos de auto-supervisarse, es decir, ser capaces de describir como está siendo su conducta y darse cuenta de si lo están haciendo bien o mal. Para ello distintos autores³⁹⁴⁻³⁹⁵ han utilizado claves externas para centrar la atención del paciente en lo que está realizando, indicaciones del propio terapeuta cuando comenten un error o programas de premios que llamen la atención del paciente sobre los errores que comete. Estos programas son efectivos para que aumente la conciencia del paciente de sus errores, pero es muy difícil conseguir que las llamadas de atención sobre los errores o las recompensas por hacerlo se interioricen y el paciente sea responsable de una auto-supervisión independiente.

c) La autorregulación verbal de la conducta:

Uno de los principales efectos que tiene el daño en los lóbulos frontales es la alteración de la autorregulación de la conducta voluntaria (o intencional). Esta falta de autorregulación queda manifestada en dos síntomas principales: la pérdida de la intencionalidad, manifestada por la disminución de la espontaneidad y/o la iniciativa y la pérdida de la actitud crítica frente a la propia conducta manifestada por la incapacidad de asociar una conducta a su intención original.

La formulación de un plan de intenciones y la siguiente regulación de la conducta se consigue mediante una serie de autoinstrucciones verbales, que en principio son directrices, luego son un habla susurrada que abrevia los pasos y luego pasa a ser la autorregulación interiorizada. Aunque hacer repetir al paciente las instrucciones es insuficiente para establecer la auto-regulación. Meichenbaum and Goodman³⁹⁶ desarrollaron un programa de entrenamiento en autoinstrucciones que favorecía la internalización progresiva del acto verbal en niños. Y siguiendo este procedimiento varios autores han conseguido buenos resultados en adultos³⁹⁷.

d) Realización de objetivos:

Para Duncan³⁹⁸ un aspecto fundamental de la disfunción ejecutiva es la pérdida del control de la acción y él sugiere que la mayoría de las conductas están bajo el control de una serie de objetivos. El control de la conducta es un proceso de análisis de fines, el resultado de cada acción se evalúa buscando detectar diferencias entre el estado actual y el estado objetivo, el proceso continúa provocando otras acciones hasta que la diferencia entre la situación real y el objetivo sea cero.

Levine y cols.³⁹⁹ desarrollaron un programa de intervención formal basado en la teoría de Duncan, con un entrenamiento en el manejo de objetivos. El proceso de entrenamiento en el manejo de objetivos incluye cinco etapas que se han utilizado en el entrenamiento de resolución de problemas:

- Los participantes son entrenados en valorar la situación actual (¿Qué estoy haciendo?)
- Se debe detectar cuál es el objetivo principal. (Tarea principal)
- Dividir el objetivo personal en subobjetivos (Pasos-Etapas)
- Los pacientes deben aprender y retener tanto el objetivo principal como los subobjetivos (¿Sé cuales son los pasos?)
- Los participantes tienen que ser capaces de auto-supervisar los resultados que van obteniendo (¿Estoy haciendo lo que había planeado hacer?)

Estos pasos son muy semejantes a los propuestos por Cramon⁴⁰⁰ que proponen que para facilitar el que un paciente pueda resolver un problema hay que dividir este en una serie de subobjetivos manejables. Esta intervención a su vez estaba basada en los cinco aspectos propuestos por D'Zurilla y Goldfried⁴⁰¹, para la resolución de problemas:

- Orientación al problema.
- Definición de problema y formulación de objetivos.

- Generar alternativas.
- Toma de decisiones.
- Verificar la solución.

e) El sistema atencional supervisor:

Norman y Shallice⁴⁰² postulan que la conducta y la cognición están regulados por esquemas o rutinas, que se encuentran sobre-aprendidas y varían relativamente poco. Pero cuando aparecen errores inesperados, las respuestas que conocemos no son las apropiadas o se trata de una situación nueva o que no tenemos bien aprendida, entonces necesitamos lo que denominaron sistema atencional supervisor (SAS). Este sistema, que se activa en estas situaciones no rutinarias, precisa poner en acción procesos ejecutivos de anticipación, selección de objetivos, planificación y monitorización, procesos para los que necesitaría de la memoria de trabajo⁴⁰³. Una alteración del SAS, produciría en el paciente dos problemas principales, primero fallaría en la resolución de problemas novedosos y segundo, tendría muchas dificultades en inhibir una respuesta errónea³⁹¹.

Siguiendo esta teoría podemos mejorar el rendimiento en las funciones ejecutivas entrenando al paciente en aquellas procesos que realiza el SAS, anticipación de resultados, selección de objetivos, planificación y monitorización. Pero también siguiendo esta teoría el paciente sólo presentará dichos déficits en situaciones novedosas por lo que podemos mejorar la calidad de vida del paciente realizando un entrenamiento en actividades rutinarias específicas, como actividades de autocuidado, de ocio o uso de transporte público. El objetivo de este planteamiento es que el paciente automatice habilidades útiles para su vida cotidiana, de modo que no tenga que poner en marcha las funciones ejecutivas deterioradas⁴⁰⁴.

f) El marcador somático:

Hasta el momento se han tratado las alteraciones cognitivas que se producen tras una lesión frontal, pero aparte de la alteración puramente

cognitiva cuando se produce una afectación del córtex prefrontal orbitofrontal, los pacientes pueden tener una alteración grave de su control emocional y de su cognición social en el día a día. Son pacientes que no presentan fallos en las pruebas neuropsicológicas formales de resolución de problemas, incluso pueden describir verbalmente y de forma adecuada la respuesta correcta a cada situación pero aun así siguen fallando en su vida diaria en la toma de decisiones, juicios y funcionamiento social⁴⁰⁵. Damasio y cols.⁴⁰⁶. propusieron que la toma de decisiones sociales de la vida real necesita de la integración de la información del ambiente, la información sensorial proyectada desde la corteza parietal y de la información del sistema nervioso autónomo, información visceral proyectada del sistema límbico. La confluencia de información interna y externa se produce en la corteza orbitofrontal y permite a la persona asignar un valor emocional y motivacional a la representación que tiene de los eventos del ambiente. Este valor emocional o marcador somático que se le asocia a la representación ambiental es el que nos ayuda a anticipar las consecuencias de la misma. Los pacientes con una alteración en el área orbitofrontal fallarían a la hora de poner en marcha la conducta adecuada y mostrarían insensibilidad a las consecuencias de la conducta⁴⁰⁷. Varios autores han descrito los programas utilizados para la rehabilitación de este tipo de pacientes, bien aumentando la conciencia de sus déficits⁴⁰⁸ o con entrenamiento en resolución de problemas⁴⁰⁹, encontrando un mejor rendimiento en las situaciones entrenadas, pero poca o ninguna generalización a otras situaciones. Mejores resultados se han obtenido con las técnicas de grupo que combinan autorregulación emocional, resolución de problemas y simulación ("juegos de roles")⁴¹⁰.

5.4. Rehabilitación domiciliaria:

Los programas de rehabilitación que acabamos de comentar están demostrando su efectividad, pero son técnicas costosas y en muchos casos poco accesibles para todos los pacientes. Por eso están aumentando los intentos por conseguir actividades que el paciente pueda realizar en su domicilio y que mejoren los resultados de la rehabilitación convencional y acorten el número de sesiones.

En el momento actual está tomando especial relevancia el uso de las nuevas tecnologías para poder realizar las tareas de rehabilitación. Como se ha comentado anteriormente, esto ya se está realizando en la rehabilitación motora, donde se apoya la rehabilitación con el uso domiciliario de consolas como la WII^{®382} o la PLAYSTATION^{®383}. También en la rehabilitación cognitiva se está intentando realizar este tipo de entrenamientos.

Algunos videojuegos se han mostrado útiles para la rehabilitación de la atención⁴¹¹. En cuanto a la rehabilitación del resto de las funciones, la propuesta más mediática a este respecto es el programa para Nintendo[®] llamado "Brain Training". Este programa contiene una serie de ejercicios de todas las áreas cognitivas pero principalmente de atención y funciones ejecutivas, que aumentan progresivamente la dificultad de los mismos. Además se refuerza al participante con un feedback de sus resultados mediante lo que denominan "la edad mental del paciente", que se estima en función de la rapidez con la que se realicen los ejercicios correctamente. Owen y cols.⁴¹² pusieron a prueba con 11.430 adultos sanos la eficacia de este programa, observando que los pacientes mejoraban significativamente su rendimiento en las tareas que entrenaban pero no obtenían ningún beneficio en otras tareas, ni siquiera con tareas semejantes o con aquellas que valoraban las mismas funciones cognitivas que habían sido entrenadas. Aun no contamos con datos sobre lo que ocurre con este programa cuando la persona presenta deterioro cognitivo.

Pero también contamos con datos positivos, en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve, un programa de estimulación cognitiva multimedia añadido a un tratamiento con psicoestimulación habitual resultaba más beneficioso que el tratamiento sólo con psicoestimulación o con tratamiento médico sólo⁴¹³.

La telerrehabilitación cuenta con algunos estudios piloto que indican que puede ser una buena herramienta en el futuro, pero aun no contamos con muchos estudios que nos permitan llegar a conclusiones. Una revisión reciente de los datos publicados hasta el momento en telerrehabilitación en ictus, muestra resultados positivos pero aún poco consistentes. Se hace necesario un análisis de los costes-beneficios de estas técnicas⁴¹⁴. Los estudios realizados con pacientes con ictus se centran en los aspectos motores, pero en otras patologías como el traumatismo craneoencefálico sí que se cuenta con algunos datos positivos en cuanto a la rehabilitación de otras funciones⁴¹⁵. Algunas revisiones sobre el tema muestran que estos avances se están consiguiendo en investigación pero que no se están llevando a cabo en la clínica⁴⁰⁴.

Otra forma de conseguir que el paciente pueda estar estimulado con una tecnología más asequible es la utilización de los manuales de autoayuda. Estos manuales son una herramienta terapéutica que se ha mostrado útil, económica y accesible para el tratamiento de múltiples patologías entre ellas para el tratamiento de la ansiedad y la depresión⁴¹⁶. En el caso de la memoria y la estimulación cognitiva, en los últimos años han proliferado gran cantidad de libros de estimulación y entrenamiento de las capacidades cognitivas tanto para la población general como para personas con deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer (EA).

Con población normal, la literatura científica parece sugerir que las personas en edad avanzada y sanas, pueden mejorar sus capacidades de memoria con este tipo de entrenamientos⁴¹⁷. Distintos autores han encontrado buenos resultados con la utilización de libros de entrenamiento en memoria⁴¹⁸⁻⁴²¹, incluso en uno de los estudios encontraron que hacer el libro en el domicilio eran tan eficaz como realizarlo en sesiones semanales con un tutor⁴²¹.

Pero otros autores no han encontrado una mejoría significativa en el rendimiento de memoria en ancianos que habían sido tratados con programas de entrenamiento de memoria en el domicilio, bien fuera con cintas de audio⁴²²⁻⁴²³ o con un manual de autoinstrucciones⁴²⁴. No obstante, al contrario que en el caso comentado anteriormente, para Flynn y Storandt⁴²⁴, no fue positivo la utilización del manual auto-administrado pero sí resultó beneficioso cuando el programa era realizado en sesiones de entrenamiento.

Todos estos estudios fueron realizados con población normal pero falta información sobre que efecto tienen este tipo de materiales con población con ictus.

5.5. La rehabilitación cognitiva en el ictus:

La rehabilitación cognitiva en el ictus debería tener como finalidad última la recuperación funcional del paciente. Una recuperación funcional completa implica que el paciente pueda realizar todas las actividades que hacía antes de la lesión. Para ello, es necesario una recuperación física, emocional, cognitiva del paciente, así como, una vuelta adecuada a su comunidad. Pero esto no puede trabajarse de forma aislada, sino que debería realizarse a través de grupos multidisciplinarios que abordaran la rehabilitación del paciente de una manera global.

La rehabilitación física, aunque no es el objetivo de nuestro trabajo, debemos tenerla en cuenta, así como algunos aspectos de la misma que se encuentran relacionados con la recuperación cognitiva. La rehabilitación física tras el ictus comparte con la rehabilitación cognitiva la importancia del momento en el que se inicie el tratamiento. Concretamente, para la rehabilitación motora se postula que debería empezarse como muy tarde en los primeros 20 días tras el ictus para tener más garantías de éxito²⁹⁴. Otro aspecto a tener en cuenta, es que los problemas cognitivos, sobre todo la presencia de afasia y heminegligencia, influyen negativamente en la rehabilitación física^{318, 425-427}. Esta patología cognitiva, al ser considerada como un indicador de mal

pronóstico en la efectividad de la rehabilitación física, hace que algunos centros excluyan a estos pacientes de sus programas. No obstante, otros estudios han demostrado que los pacientes con deterioro cognitivo también se benefician del tratamiento rehabilitador y que pueden mejorar desde el punto de vista funcional, por lo que no deberían ser excluidos de los dichos programas⁴²⁸.

De la misma forma que hay aspectos cognitivos que pueden influir negativamente en la recuperación física, hay aspectos emocionales que influyen negativamente en la recuperación cognitiva y debemos tenerlos en cuenta. Así algunos estudios han mostrado como la depresión influye directamente en la calidad de vida del paciente, la recuperación funcional, las tareas de rehabilitación física y en la función cognitiva⁴²⁹⁻⁴³⁰.

Los tratamientos de terapia ocupacional integran tanto los aspectos motores como los cognitivos y intentan con distintas tareas que el paciente se adapte lo más posible a su entorno, pero a penas existen estudios basados en la evidencia sobre la efectividad de dichos tratamientos. Uno de los pocos trabajos que existen es el realizado por Petruseviciene y Krisciunas⁴³¹ donde aplicaron un programa de rehabilitación adaptado a las características de cada individuo (tamaño de la lesión, gravedad, etc.) y de forma temprana después del ictus (a 14 ± 2 días del ictus). Todos los pacientes fueron valorados con el índice de Barthel y la medida de independencia funcional (FIM). Tras los distintos programas de estimulación todos los pacientes habían mejorado, pero los factores que se encontraron relacionados con una peor eficacia del tratamiento fueron; el sexo femenino, la presencia de hemiplejía, heminegligencia o una edad avanzada. No se comparó dicho rendimiento con ningún grupo control.

En rehabilitación cognitiva también contamos con pocos estudios que valoren con un grupo control la eficacia de sus tratamientos. La mayoría de los estudios son de casos aislados o pequeñas muestras y aquellos que tienen muestras un poco mayores incluyen gran variabilidad de patologías, tiempo desde el daño, etc. además los programas de rehabilitación son tan distintos que todo ello hace que la comparación de los estudios sea muy difícil. Debido a

esta gran variabilidad, las distintas sociedades relevantes que trabajaban en el tema vieron la necesidad de crear unas guías de actuación para la rehabilitación cognitiva tras daño cerebral, principalmente ictus y traumatismo craneoencefálico. Todas ellas coinciden en los tres puntos anteriores, falta de estudios con controles, estandarización de los programas de rehabilitación y estudios con muestras amplias y mas homogéneas.

En 1982, en el Congreso Americano de Rehabilitación Medica (American Congress of Rehabilitation Medicine) se formó el Grupo de Interés Especial Interdisciplinar en el daño cerebral (Brain Injury-Interdisciplinary Special Interest Group (BI-ISIG)). Dicho grupo, diez años después publica la primera guía en que se determinan los requisitos básicos de intervención práctica en rehabilitación cognitiva⁴³².

No obstante esta guía fue muy criticada por tratarse de recomendaciones de especialistas en vez de recomendaciones basadas en la evidencia. Motivo por el cual en 1999 el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (National Institutes of Health (NIH)) hizo una revisión sobre la evidencia empírica hasta el momento sobre rehabilitación cognitiva en el traumatismo craneoencefálico, concluyendo que hasta ese momento que no había datos concluyentes para poder realizar recomendaciones⁴³³.

Un año después, Cicerone y cols.²⁹⁸ publican las nuevas recomendaciones de la BI-ISIG para la práctica clínica en rehabilitación cognitiva, esta vez basándose en la evidencia empírica. En el 2003, Cappa y cols.⁴³⁴ hacen una revisión propia sobre el tema para la EFNS (European Federation of Neurological Societies Task Force on Cognitive Rehabilitation). En el 2005, tanto Cicerone⁴³⁵ como Cappa⁴³⁶ realizan una nueva revisión siendo consideradas ambas en nuestros días como referencia para la rehabilitación neuropsicológica en el ictus.

En el caso de las guías realizadas por Cappa y cols.^{434,436} para la EFNS los autores insisten en que debido a los puntos que hemos comentado anteriormente, de falta de estudios con controles, estandarización de los

programas de rehabilitación y estudios con muestras amplias y más homogéneas, se necesitan de más estudios para establecer determinar la eficacia de las distintas técnicas. Sólo encontraron evidencia de eficacia en algunas técnicas concretas, en la rehabilitación de funciones concretas y en determinadas patologías. Los autores realizan una serie de recomendaciones en base a 3 grados de evidencia probada: grado A cuando se cuenta con estudios que muestran que para ese aspecto/función la técnica está indicada y es aceptable, grado B o cuando los estudios apuntan a una eficacia probable y su utilización puede ser útil o efectiva, y grado C cuando los estudios disponibles muestran que posiblemente la técnica sea eficaz y su utilización puede ser considerada. Concretamente se encontró que en la rehabilitación de la afasia tras un ictus, algunos estudios de caso único muy rigurosos, muestran una evidencia de una posible efectividad de dichas técnicas (recomendación grado B). En el caso de la heminegligencia espacial unilateral, los autores confieren la evidencia tipo A, a las técnicas de entrenamiento en rastreo visual y al entrenamiento visuo-espacio-motor y conceden la recomendación de tipo B a las técnicas que combinan el entrenamiento en rastreo visual, con la lectura, copia y descripción de dibujos, orientación del tronco y el uso forzado del ojo izquierdo. Así mismo, también recomiendan con un grado B a las técnicas de video-feedback y con un grado B-C al entrenamiento en atención sostenida y alerta. En atención, los tratamientos en el momento agudo no muestran datos concluyentes de su efectividad de forma independiente a la recuperación espontánea, ni en traumatismos ni en ictus de moderados a graves. Si consiguen una buena efectividad, con evidencia tipo A, a los entrenamientos fuera de la fase aguda, aunque sólo se ha demostrado dicha evidencia en traumatismos craneoencefálicos (TCE). En memoria, se ha encontrado una posible eficacia (evidencia tipo C) de los tratamientos en memoria, aunque parece que esta mejora está mediada por la gravedad del problema de memoria en sí, los tipos de tareas utilizadas y si utilizan la memoria implícita o explícita. Algunas estrategias de aprendizaje como el aprendizaje sin error, muestran una eficacia probable (grado B). En las rehabilitación con estrategias compensatorias como el apoyo de ayudas externas, estos autores encuentran

un evidencia tipo B para el uso de dispositivos electrónicos (ordenadores, grabadoras, agendas electrónicas, etc.), mientras que sólo encuentran una evidencia C para el uso de ayudas externas no electrónicas como diarios o cuadernos de notas. En el tratamiento de la apraxia, contamos con una evidencia tipo A de la efectividad de tratamiento en estrategias compensatorias. El tratamiento debe focalizarse a tareas funcionales que realice el paciente que es estructurado y practicado utilizando el aprendizaje sin error. Es difícil lograr la transferencia de lo aprendido a tareas no entrenadas específicamente. En cuanto a la rehabilitación de la acalculia, la evidencia es muy poca y sólo en algunos casos de posible eficacia (grado C) pero aún queda mucho por determinar como cual es la recuperación espontánea de la acalculia en estas patologías, en que grado la atención o las funciones ejecutivas influyen en ella, etc. En la **tabla 8**, se muestra las distintas técnicas en una tabla resumen:

Tabla 8: Técnicas utilizadas para la rehabilitación neuropsicológica en el ictus con el grado de evidencia probada de su eficacia según la revisión de Cappa y cols^{434,436}.

FUNCIÓN COGNITIVA	EVIDENCIA PROBADA EN ICTUS	TÉCNICA UTILIZADA
<i>Lenguaje (afasias)</i>	B	Programas de caso único
<i>Heminegligencia espacial unilateral</i>	A	Técnicas de entrenamiento en rastreo visual y al entrenamiento visuo-espacio-motor.
	B	Técnicas que combinan el entrenamiento en rastreo visual, con la lectura, copia y descripción de dibujos, orientación del tronco y el uso forzado del ojo izquierdo
	B	Técnicas de video-feedback
	B-C	Técnicas de entrenamiento en atención sostenida y alerta
<i>Atención</i>	A	No hay evidencia para pacientes con Ictus. Si para pacientes con TCE fuera de la fase aguda.
<i>Memoria</i>	B	Estrategias de aprendizaje sin error.
	C	Tratamientos diversos en memoria. Su efectividad depende de la gravedad del problema y las tareas utilizadas.
	B	Estrategias compensatorias con ayudas externas electrónicas (ordenadores, grabadoras o agendas electrónicas).
	C	Estrategias compensatorias con ayudas externas no electrónicas (diarios o cuadernos de notas).
<i>Apraxia</i>	A	efectividad de tratamiento en estrategias compensatorias, siempre que se centre en tareas funcionales relevantes y que se utilice el aprendizaje sin error.
<i>Acalculia</i>	C	No se ha determinado la influencia de la recuperación espontánea, y del efecto de los problemas atencionales o de funciones ejecutivas.

En el caso de las revisiones realizadas por Cicerone y cols.^{298,435}, en la rehabilitación de la atención coinciden en recomendar el tratamiento fuera de la fase aguda y con evidencia sólo demostrada en pacientes con TCE. Así mismo también coinciden en recomendar la utilización del rastreo visual en el tratamiento de la heminegligencia. En el tratamiento de la apraxia, no sólo coinciden en su efectividad sino que además, se hace hincapié en la comienzo de este tipo de intervención en la etapa aguda del ictus. En los pacientes con afasia tras el ictus, las terapias lingüísticas han mostrado eficacia tanto en la etapa aguda como post-aguda, y consiguen una mejora tanto clínica como funcional de sus capacidades comunicadoras. También otras terapias han mostrado su eficacia como las denominadas terapias intensivas del lenguaje, intervenciones en trastornos lingüísticos específicos como la comprensión o la formulación del lenguaje ó el tratamiento de recuperación de palabras con ordenador. En memoria, estos autores encuentran evidencias de la eficacia de las técnicas de rehabilitación en pacientes con TCE o ictus con una afectación leve de memoria. En estos casos pueden ser útiles tanto técnicas de entrenamiento en estrategias como la visualización, como el uso de ayudas externas como diarios o cuadernos de notas. Para el uso de las ayudas externas, hay evidencia de que el entrenamiento en técnicas de auto-regulación, mejoran el uso, mantenimiento y percepción de utilidad de los cuadernos de notas.

El uso de dispositivos de ayuda externa dirigida como localizadores y organizadores de voz se han mostrado útiles con pacientes con una afectación de memoria moderada-grave, pero el uso de este tipo de ayudas requiere de un tratamiento específico y preferiblemente orientado a actividades funcionales del paciente.

En funciones ejecutivas existe evidencia en pacientes con TCE, a favor de las intervención en resolución de problemas y se recomienda la aplicación de estos a las actividades de la vida diaria del paciente. Estos autores también recomiendan el uso de estrategias de auto-regulación como el entrenamiento en auto-instrucciones o auto-monitorización. Dichas técnicas se han encontrado

eficaces no sólo en mejorar las funciones ejecutivas sino también el control emocional, la atención, la heminegligencia visual y la memoria. Los estudios realizados sobre la conciencia del déficit aun no nos permiten establecer técnicas recomendadas para su utilización.

También en el 2005 se publicaron dos guías para el tratamiento del paciente con ictus, una realizada por Bates y cols.⁴³⁷ para el Ministerio de Defensa para el tratamiento en los centros de veteranos, y otra realizada por Duncan y cols.⁴³⁸ para la Asociación Americana del corazón (American Heart Association (AHA)) y la Asociación Americana de Ictus (American Stroke Association (ASA)). Ambas guías son muy semejantes y comparten filosofía y autores, en ellas se destaca el tratamiento multidisciplinar de los pacientes desde la etapa aguda de una forma coordinada y regulada. De la guía realizada por Bates⁴³⁷ podemos destacar una serie de puntos clave que se deben tener en cuenta en la rehabilitación tras el ictus:

- El objetivo principal de la rehabilitación es prevenir las complicaciones, reducir al mínimo deficiencias y optimizar su funcionamiento.
- La prevención secundaria es fundamental para prevenir la recurrencia de ictus.
- La evaluación y la intervención precoces son críticos para optimizar la rehabilitación.
- Las evaluaciones estandarizadas y herramientas válidas de evaluación son esenciales para el desarrollo de un plan de tratamiento integral.
- Las intervenciones basadas en la evidencia deben estar basada en objetivos funcionales.
- Todos los candidatos para la rehabilitación deben tener acceso a una experiencia y equipo de rehabilitación coordinada para garantizar resultados óptimos.

- Los pacientes y familiares y/o cuidador son miembros esenciales de la equipo de rehabilitación.

En la guía realizada por Duncan⁴³⁸, podemos destacar la realización de una serie de algoritmos que nos permiten la toma de decisiones sobre qué hacer con el paciente en cada momento en función de sus necesidades y cómo se pueden coordinar los distintos tratamientos que debe recibir.

Aunque estas dos últimas guías se incluye la rehabilitación de funciones cognitivas pero no están orientadas específicamente hacia ella, sino que se la integran como un tratamiento mas que nos ayuda a conseguir el objetivo que debemos perseguir, que es la recuperación funcional del paciente y su integración en la comunidad a la pertenece.

INTRODUCCIÓN

JUSTIFICACIÓN

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

PACIENTES Y MÉTODOS

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

JUSTIFICACIÓN

En el momento actual la rehabilitación cognitiva está mostrando resultados positivos en la recuperación de pacientes con ictus, sin embargo, en nuestro medio la mayoría de las personas que sufren un ictus no pueden acceder a centros de rehabilitación cognitiva, ni de forma pública ni privada, y no reciben ningún tipo de orientación o atención cognitiva.

Dada la dispersión geográfica que tiene la población en nuestra comunidad, unas pautas de estimulación para realizar en el domicilio parece una opción adecuada para la mejora de los pacientes con daño cerebral adquirido, como es el caso del ictus. Proporcionando desde el momento del alta una información básica y necesaria de la enfermedad, sus secuelas y qué hacer en el domicilio, tanto a familiares como a los propios pacientes, no sólo se conseguiría una mejora en la estimulación cognitiva del paciente, y por tanto una mejora en su recuperación, sino también una mejor adaptación del paciente y sus familiares a la nueva situación en la que se encuentran y su vida cotidiana.

No obstante, los estudios previos realizados con este tipo de material han mostrado resultados contradictorios. Para poner a prueba la eficacia de una propuesta como esta, necesitamos un estudio estructurado que nos permita medir objetivamente la utilidad y mejora real de este programa, de tal manera que podamos saber si el programa en sí es sostenible y eficaz, sin incrementar los recursos asistenciales disponibles.

Algunos autores han criticado el efecto de la recuperación espontánea en los resultados de dichas intervenciones. Por ello sería conveniente comparar el efecto con un grupo control y estudiar algunos de los mecanismos moleculares conocidos asociados a la recuperación espontánea, para ver si existe una asociación con la estimulación propuesta.

INTRODUCCIÓN

JUSTIFICACIÓN

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

PACIENTES Y MÉTODOS

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

OBJETIVO

1. Nuestro objetivo primario es estudiar la efectividad de un programa de estimulación cognitiva autoadministrado en la recuperación funcional de los pacientes con ictus.
2. Como objetivo secundario queremos analizar el potencial papel modulador de la neurorehabilitación y los mecanismos moleculares asociados a la plasticidad cerebral en la recuperación funcional tras el ictus.

HIPÓTESIS

1. Los pacientes que participen en el programa de estimulación cognitiva autoadministrada presentarán una mayor mejoría funcional a los 3 meses del ictus (>1 en la mediana del Rankin) que la que cabría esperar por la recuperación espontánea, es decir, sin tratamiento cognitivo.
2. La recuperación cognitiva espontánea, sin tratamiento específico, que se produce tras el ictus está asociada a marcadores de plasticidad cerebral (mayores niveles de BDNF) y a una mayor reserva cognitiva.

INTRODUCCIÓN
JUSTIFICACIÓN
OBJETIVOS E HIPÓTESIS
PACIENTES Y MÉTODOS
RESULTADOS
DISCUSIÓN
CONCLUSIONES
BIBLIOGRAFÍA
ANEXOS

PACIENTES Y MÉTODOS

1. DISEÑO

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado por conglomerados temporales. Para ello se incluyeron de forma prospectiva y consecutiva todos los pacientes ingresados en la Unidad de Ictus del Hospital Clínico de Santiago de Compostela, desde febrero de 2008 hasta febrero de 2010 que cumplieran los siguientes criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión:

2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

2.1 Criterios de inclusión:

1. Primer episodio de ictus isquémico (excluyendo AIT).
2. Mayores de 40 años.
3. Tiempo de inclusión menor de 24 horas desde el inicio de los síntomas.
4. Independencia funcional previa al ictus (Rankin previo ≤ 1).
5. Firma de consentimiento informado para la participación en el estudio.

2.2 Criterios de exclusión:

1. Enfermedad neurológica y/o psiquiátrica previa asociada a deterioro cognitivo.
2. Enfermedad sistémica grave.
3. Seguimiento improbable (por ejemplo, pacientes de otra área sanitaria).
4. Esperanza de vida menor de 1 año.
5. Ictus grave con una puntuación en la escala NIHSS al ingreso > 19 .
6. Abuso de alcohol y otras drogas (excluyendo el tabaco).
7. Pacientes afásicos.

8. Alteración sensorial que impida la valoración neuropsicológica o la utilización del libro (ej. ceguera o sordera).

2.3 Grupos experimentales

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en 2 grupos en función del momento del ingreso. El primer grupo o grupo control, muestra la evolución natural de la neurorreparación tras el ictus o recuperación espontánea. Este grupo de pacientes no recibió el libro de estimulación cognitiva ni ningún otro tratamiento fuera de la práctica clínica habitual y por ello se les denominó grupo “no libro”.

En el segundo grupo, además del seguimiento realizado en el primer grupo, los pacientes fueron incluidos en el programa de estimulación autoadministrado por los pacientes y sus cuidadores en el propio domicilio proporcionándoles el libro de estimulación cognitiva, por ello los denominamos grupo “libro”.

La asignación a uno u otro grupo, se realizó en función de la fecha de ingreso del paciente. Debido a los efectos de contaminación (paso de información de un grupo a otro) que podrían presentarse por la asignación a uno u otro grupo aleatoriamente, se optó por un ensayo clínico aleatorizado por conglomerados temporales. Para minimizar al máximo el efecto de contaminación, se realizó un primer conglomerado sin estimulación, seguido de un conglomerado con estimulación y finalmente un nuevo conglomerado sin estimulación. Tanto el grupo “libro” como el grupo “no libro” incluyeron distintos periodos del año como puede verse en la **tabla 9**:

Tabla 9: meses del año que incluyeron la inclusión de pacientes por clusters para los dos grupos de investigación.

No Libro																																			
Libro																																			
2008						2009						2010																							
E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D

3. VARIABLES DE ESTUDIO

A ambos grupos se les realizó una evaluación basal en el momento del alta hospitalaria y otra a los 3 meses, en las que se recogieron variables clínicas, neurorradiológicas, neuropsicológicas y moleculares, de la forma que se detalla a continuación.

3.1. Variables clínicas

Se realizó una evaluación clínica en el momento del alta, en la que se recogieron las siguientes variables:

- Antecedentes de interés: Hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, hiperlipemia, fibrilación auricular, antecedentes de enfermedad cardiaca y consumo de alcohol, tabaco y otras sustancias psicoactivas.
- Gravedad del ictus, medida mediante la puntuación en la escala NIHSS ⁴³⁹.
- Situación funcional previa del paciente, mediante la mRS⁴⁴⁰.
- Etiología del infarto, según criterios TOAST³.
- Destino al alta o lugar de residencia, teniendo en cuenta domicilio, centro de Rehabilitación Hospitalaria o Residencia.
- Número de los fármacos que toma el paciente en el momento del alta.
- Las variables recogidas a los 3 meses fueron:
- Gravedad de las secuelas tras el ictus, medida por la escala NIHSS ⁴³⁹.
- Presencia de nuevos ictus (recidivas).
- Reingresos en el Hospital.

Todas estas variables clínicas fueron recogidas por un neurólogo de la Unidad de Ictus del Hospital Clínico de Santiago.

3.2. Variables radiológicas

A todos los pacientes se les realizó una TC craneal o RM-DWI en el momento del ingreso para confirmar la presencia de ictus isquémico. Posteriormente se realizó una prueba de imagen (TC craneal o RM-FLAIR) entre el 4º y 7º día, donde se valoró el volumen del infarto, la localización de la lesión (categorizándola en cortical/subcortical y supratentorial/infratentorial) y la presencia de atrofia y/o leucoaraiosis (categorizándola en grado I-II/III-IV). El volumen del infarto se valoró mediante la fórmula $\frac{1}{2} \times a \times b \times c$, donde a y b son los diámetros mayores en sentido perpendicular, y c el número de cortes de 10 mm.

Estos datos fueron recogidos, al igual que en el caso anterior, por los neurólogos de la Unidad de Ictus de nuestro Hospital.

3.3. Variables neuropsicológicas

Se realizó una valoración neuropsicológica en el momento del alta en la que se recogió información sobre las siguientes variables:

Variables sociodemográficas:

En una entrevista semi-estructurada con el paciente y/o sus cuidadores se recogieron las siguientes variables: Edad, sexo, estado civil (soltero, casado, viudo, separado-divorciado), nivel educativo (estudios primarios, estudios secundarios, estudios superiores), número de personas con las que convive, profesión y situación laboral en el momento del ictus (activo, parado, jubilado, pensionista).

Estado cognitivo previo:

La valoración del estado cognitivo previo del paciente se realizó en el momento basal, mediante la versión española del Cuestionario breve del informador del declive cognitivo en envejecimiento (SS-IQCODE)⁴⁴¹ aplicado al cuidador del paciente.

Reserva cognitiva y actividades de la vida diaria:

Se utilizaron dos tipos de escalas para la recogida de las actividades que realizaba el paciente. Para la valoración de las tareas de la vida diaria se utilizó la Escala de Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (Instrumental Activities of Daily Living Scale, IADL)⁴⁴² y para cuantificar las aficiones y las ocupaciones culturales se utilizó el cuestionario de actividades de la vida diaria para la valoración de la Reserva Cognitiva¹²³. Este cuestionario fue pasado también en su forma estándar en el momento basal, recogiendo una valoración de la reserva cognitiva del paciente. Estos mismos cuestionarios fueron aplicados en cada revisión preguntando al paciente por las actividades que había realizado desde el momento del alta o desde la última revisión.

Estado cognitivo y conductual:

Siguiendo las indicaciones propuestas por la *Nacional Institute of Neurological Disorders* (NINDS) y la *Canadian Stroke Network* (CNT)⁴⁴³, se realizó una exploración breve de todas las funciones cognitivas y se valoró la presencia de depresión. Además, se solicitó al cuidador principal información sobre las posibles alteraciones neuropsiquiátricas del paciente. La duración aproximada de la evaluación neuropsicológica fue de 45 minutos e incluyó los siguientes test:

- a) Adaptación española del Mini-examen Cognoscitivo Mini-mental (MMSE)⁴⁴⁴.
- b) Fluencia semántica (animales)⁴⁴⁵.
- c) Fluencia fonética (palabras con "p", "m" y "r")⁴⁴⁶.
- d) WAIS III: Clave de Números: Codificación y Copia⁴⁴⁷.
- e) Aprendizaje Verbal de Hopkins⁴⁴⁸.
- f) Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D)⁴⁴⁹.
- g) Inventario Neuropsiquiátrico (NPI)⁴⁵⁰.

Grado de estimulación:

En los **pacientes incluidos en el programa de estimulación** (grupo "libro") se valoró el grado de cumplimiento del programa de estimulación mediante el número de tareas realizadas. Para ello se instruyó al paciente/familiar para que dibujaran una "X" de un color diferente en cada revisión en la esquina de la tarea realizada, valorando en cada revisión el número de tareas que había realizado el paciente.

En **todos los pacientes**, tanto del grupo de estimulación como del grupo control, se controló la actividad que realizó el paciente mediante el Cuestionario de actividades de la vida diaria para la valoración de la Reserva Cognitiva¹²³, recogiendo las actividades que el paciente había realizado desde el alta hasta el momento de la revisión.

3.4. Variables moleculares

Se obtuvo una muestra de sangre en el momento del alta y a los 3 meses del ictus para la determinación de las concentraciones en suero del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF-Brain Derived Neurotrophic Factor). Las concentraciones fueron obtenidas mediante kits de ELISA de ChemiKine™, Chemicon® International, Inc. Este análisis fue realizado por un laboratorio independiente y ciego a los datos clínicos, psicológicos y de neuroimagen.

4. PROTOCOLO DE ESTIMULACIÓN DE LOS PACIENTES

Para llevar a cabo la estimulación de los pacientes en el domicilio se elaboró un libro de estimulación que sirviera de guía a los pacientes y sus familiares.

4.1. El libro de Estimulación

El libro (**ANEXO 1**) consta de 7 apartados diferenciados: un primer apartado de información sobre la enfermedad y 6 apartados sobre estimulación cognitiva propiamente dicha. Todos los apartados tienen distinto color de página y el nombre del apartado en todas las páginas para facilitar una utilización del libro no lineal, es decir, el paciente no tiene por qué ir por orden sino que puede pasar fácilmente de un apartado a otro. Los apartados de tareas de estimulación cognitiva se llaman igual que la función principal que se estimula (Orientación, Atención, Memoria, Gnosias y Praxias, Lenguaje y Funciones Ejecutivas). Todos ellos comparten una estructura común, conteniendo una serie de tareas numeradas y ordenadas de menor a mayor dificultad. En cada tarea hay un encabezado con las instrucciones de la tarea a realizar y el objetivo que se persigue con la realización del mismo. En la parte superior derecha de cada tarea se indica el grado de dificultad de la tarea con una, dos o tres estrellas. Al final de cada apartado se encuentran las soluciones a las tareas planteadas ordenadas por el número de tarea. El libro se realizó en gallego por tratarse de la lengua materna de la mayoría de nuestros pacientes pero se facilitó en castellano a aquellas personas que lo solicitaron.

Los diferentes apartados del libro se describen a continuación:

Primer apartado: Información.

En este punto se incluyó una **información general** sobre el ictus, qué es, cuáles son los subtipos y factores de riesgo, y cómo prevenirlo y reconocerlo en caso de que vuelva a producirse otro evento para acudir lo más pronto posible a su hospital de referencia. Además se incluyeron recomendaciones prácticas a la hora de volver al domicilio, con especial interés

en cómo deben realizarse las **movilizaciones** y **el aseo** del paciente encamado, cómo facilitar la tarea de **vestirse** y la **alimentación oral** en pacientes con la movilidad reducida, y cómo debe realizarse la **alimentación por sonda nasogástrica**, la **prevención de escaras** y la **estimulación física**. Para la realización de estos apartados se contó con el asesoramiento del equipo de enfermería y de celadores de nuestro hospital y de una fisioterapeuta. Se realizaron las recomendaciones en base a los protocolos utilizados en Servicio de Neurología para estas tareas y algunos consejos prácticos incluidos por el personal con más experiencia. Además de la información por escrito se realizó la grabación de un DVD con el personal de nuestro hospital de cómo deben realizarse dichas tareas de la forma más adecuada, ya que se consideró que el soporte visual sería de gran ayuda. Además también se incluyó información sobre los aspectos más psicológicos que más suelen demandar los pacientes tras un ictus como **los problemas de comunicación, la sexualidad, la depresión y los cuidados del cuidador**.

Estas recomendaciones se basaron en las guías previamente realizadas por otros autores, ya comentadas anteriormente en la introducción, pero muy especialmente en la guía realizada por la Sociedad Española de Neurología³⁰⁶.

Al final de este apartado se incluyó un apartado de cómo se debe realizar la **estimulación cognitiva autoadministrada** con el libro, el establecimiento de rutinas y las condiciones ambientales óptimas. Además se incluyeron dos hojas de personalización del libro (páginas 34 y 35 del libro), donde se incluía los datos personales del paciente y se escribían las indicaciones específicas para realizar la estimulación lo más personalizada posible en función de los resultados que hubiera obtenido el paciente en la evaluación cognitiva al alta.

Segundo apartado: Orientación.

Siguiendo las teorías de Orientación a la realidad incluimos tareas de orientación sobre tiempo, espacio y sobre la persona tanto con datos personales (edad, lugar de nacimiento, etc.) como su identidad personal dentro de su familia. Al ser una función más afectada en la enfermedad de

Alzheimer (EA) que en la enfermedad cerebrovascular, no incluyeron muchas tareas al respecto, pero sí se especificó en dichas tareas que debían realizarse todos los días, sustituyendo las preguntas por otras semejantes cuando se considerara necesario.

Tercer apartado: Atención.

Dentro de dicho apartado se incluyeron tareas de búsqueda o rastreo visual que estimularan la atención focalizada y selectiva, como tareas de cancelación, búsqueda de un estímulo concreto entre otros semejantes (como señales de tráfico, perros, vacas...) o en un contexto rico en estímulos con la utilización de láminas (dibujos de un bar, comedor, granja, etc.), o tareas de búsqueda de diferencias.

Para algunas de estas tareas también era necesaria la atención sostenida ya que requería mantener la atención durante un tiempo determinado. Para aumentar la dificultad de dichas tareas y estimular la atención alternante y dividida se incluyeron tareas donde el paciente debía atender a varios estímulos a la vez.

Al final del apartado se incluyeron otras tareas que pueden ser consideradas como tareas de memoria de trabajo, control mental o incluso función ejecutiva, como la realización de secuencias inversas (meses de año y días de la semana al revés), instrucciones contradictorias (decir negro cuando vea un estímulo blanco), tareas go-no go, completar elementos que faltan en una serie (números o abecedario) o laberintos. Incluimos dichas tareas en este apartado y no en el de funciones ejecutivas por el alto componente atencional que presentan, pero siendo conscientes de la separación arbitraria que se realiza en algunas ocasiones de las distintas tareas.

Cuarto apartado: Memoria.

En el libro de estimulación se incluyeron diferentes tareas para entrenar distintos tipos de memoria.

Un grupo de tareas incluidas fueron aquellas que buscan una estimulación de la memoria semántica, denominadas "conocimiento del mundo", incluyendo tareas de reconocimiento de lugares y personajes conocidos, recordar fechas de fiestas relevantes, etc. También se incluyeron tareas que estimulan la memoria declarativa anterógrada, que es la principalmente afectada, como aprendizaje de palabras, textos, dibujos, etc. También estimulando la utilización de algunas estrategias de aprendizaje como la categorización o la asociación. Finalmente, basándose en las teorías de reminiscencia, se incluyeron varias tareas de memoria remota de tipo autobiográfico.

Quinto apartado: Gnosias y Praxias.

Para la estimulación de las gnosias se han incluido tareas de reconocimiento de formas y colores, como la asociación de colores con formas, reconocimiento de siluetas de animales y objetos, reconocimiento de señales, figuras entrelazadas, clasificación de figuras y colores por sus características físicas (tamaño, claridad, etc.). También se incluyeron tareas de reconocimiento de objetos por su sonido habitual o su tacto, reconocimiento de objetos con información parcial o en perspectivas poco habituales y finalmente tareas de reconocimiento de partes del cuerpo y de dedos.

Para la rehabilitación de las praxias se incluyeron tareas sencillas de movimientos finos no transitivos (gestos), realización de movimientos más complejos y transitivos (limpiar zapatos, preparar un bocadillo...), y realización de tareas visoconstructivas como hacer dibujos, colorear o formar figuras con palillos.

También se incluyeron algunas tareas de estimulación de la percepción espacial como colocar las manillas de un reloj u orientarse en un mapa. Dichas tareas al igual que ocurría con algunas tareas de atención, tienen un componente ejecutivo muy importante no obstante decidimos incluirlas en este apartado por la importancia de la percepción espacial para su realización.

Sexto apartado: Lenguaje.

Dentro de este apartado se incluyeron tareas para rehabilitar tanto aspectos motores como de comprensión del lenguaje, lectura, escritura, repetición, denominación, fluidez de lenguaje y vocabulario.

No obstante la rehabilitación del lenguaje en este sentido queda limitada al soporte mismo de estimulación, es decir, el paciente debe leer y comprender lo que lee para poder entender las instrucciones de todas las tareas, por eso en aquellos casos en los que esto no era posible se hacía necesaria la colaboración del cuidador.

Además, dentro de este apartado se incluyeron algunas pruebas que se solaparon con otras funciones, como la memoria (por ejemplo: escribir lo que comió ayer) o las funciones ejecutivas (categorizar palabras o tareas de fluidez en un minuto) pudiendo tener el paciente dificultad para realizar dichas tareas sin tener específicamente un fallo en el lenguaje. Al igual que en los casos anteriores el clasificar a una tarea en el apartado de lenguaje y no en otro, se realizó pensando en el manejo verbal que necesitaría el paciente para realizarla aunque puede considerarse una clasificación arbitraria desde otros puntos de vista.

Séptimo apartado: Funciones ejecutivas.

Dentro de este apartado se incluyeron principalmente tareas de resolución de problemas de distintos tipos. Es el apartado más difícil. Otros aspectos de las funciones ejecutivas han sido trabajados en los apartados previos, como la atención o lenguaje, como hemos comentado anteriormente. Dentro de este apartado se incluyó el trabajo de ciertos aspectos relacionados, como la clasificación y categorización de estímulos, razonamiento lógico y deducción, tareas de cálculo y razonamiento matemático-lógico, planificación y secuenciación de una acción, secuenciación de acontecimientos en base a su fecha, fomentar la creatividad, manejo mental de la información y resolución de problemas de la vida cotidiana.

4.2. Indicaciones para el paciente:

Se realizó una guía para profesionales de tal manera que la información que se le diera al paciente acerca de cómo debía realizar la estimulación siempre fuera la misma y para que se diera la orientación personalizada en base a unos criterios. La guía incluía los siguientes puntos:

Información que se debe dar al paciente a la entrega del libro:

Debe informar al paciente sobre el contenido del libro, sus objetivos y el modo de realizar la estimulación cognitiva.

Debe entregar el libro siempre ante la presencia de un cuidador o familiar, asegurándose de que este queda informado y es consciente de la importancia de su participación en la estimulación del paciente.

Instrucciones:

"Les voy a dar este libro que tiene dos tipos de información muy importante:

En primer lugar incluye información útil sobre la enfermedad y sobre qué cosas hay que hacer al volver a casa, con ejemplos prácticos de cómo debemos vestir al paciente, cómo debemos darle de comer, qué cosas hay que prevenir, etc. Toda esta información [se señalan los distintos apartados en el libro] se encuentra en las páginas con el lateral azul oscuro. Al final del libro hay un DVD que explica esta misma información y que además permite ver cómo se hacen algunas cosas. Los apartados que podemos ver en el DVD están señalados en el libro de esta manera... [Mostrar una página donde esté indicado el DVD. Es aconsejable preguntar al cuidador si tienen disponibilidad de ver el DVD en su casa o en casa de algún familiar y si no es así, ofrecerle la posibilidad de verlo en el hospital antes del alta.] La información que le damos en este apartado sirve de forma general para todos los pacientes. Es información de apoyo que en ningún caso sustituye a las indicaciones de los profesionales que estén trabajando directamente con el paciente, como médicos, rehabilitadores, fisioterapeutas, logopedas, etc.

En segundo lugar, el libro contiene un programa de estimulación para hacer en casa. El programa consta de una serie de tareas que el paciente debe realizar en casa para estimular -como su propio nombre indica- algunas funciones que se pueden ver alteradas tras un ictus, como son el lenguaje, la memoria, el razonamiento... Como es un libro pensado para todos los pacientes, incluye tareas muy sencillas y tareas más difíciles. Usted encontrará que unas tareas las puede hacer sin ninguna dificultad y otras con mucho esfuerzo, o incluso que no es capaz de hacerlas. Eso dependerá de su edad, de lo acostumbrado que esté usted a este tipo de tareas y del daño que le ha causado el ictus.

Nosotros le vamos a escribir aquí [mostrar la página 35] aquellas tareas que creemos que se ajustan mejor a su estado actual, pero si usted ve que le resultan muy fáciles o muy difíciles siempre puede subir o bajar el grado de dificultad. Fíjese que las tareas más fáciles llevan una estrella y las más difíciles tres. También puede adaptar un poco la tarea para que le sea más fácil, o al contrario más difícil."

Es muy importante que haga las tareas con otra persona y que intente hacerlas todos los días.

Antes de empezar con la estimulación, deben leer ambos (el paciente y el familiar/cuidador) el apartado "Estimulación cognitiva: horarios y rutinas" que les explica cómo debe realizarse. El libro está dividido en distintos apartados según la función que desee trabajar: orientación, atención, memoria, lenguaje, gnosias y praxias, funciones ejecutivas [señalar en el libro].

Todos los apartados tienen las soluciones al final de dicho apartado [señalar en el libro].

Todas las tareas tienen las instrucciones de cómo deben realizarse y su objetivo.

Algunas de ellas, además, tienen en rojo algunos consejos para su realización o para modificar la tarea.

Realice las tareas con un lápiz que no deje marcas al borrar para poder repetir las al cabo del tiempo y marque una X en el extremo de la hoja de aquellas tareas que vaya realizando, utilizando siempre el mismo color. Si realiza varias veces la misma tarea marque una X cada vez que la haga. Después de cada consulta de revisión cambie de color para que podamos saber qué tareas nuevas ha hecho.

Ahora le voy a indicar cuales son las tareas por las que creo que debe comenzar usted". [Escribir delante del paciente y el cuidador los datos del paciente y el plan de estimulación en las páginas 34 y 35].

Crterios a seguir para el diseño del plan personalizado.

El plan de estimulación personalizado debe realizarse siempre después de la evaluación neuropsicológica. Los criterios que debemos tener en cuenta son:

1. El **nivel educativo** y el medio sociocultural del paciente:

a) En pacientes con un nivel de escolarización bajo (iletrados o primarios incompletos), se recomendará siempre la realización de las tareas por orden de dificultad, desde la más fácil a la más difícil.

b) En pacientes con baja escolarización pero con hábito de lectura o una profesión que implique actividad intelectual, sobre todo si el paciente es joven (menor de 60 años), se recomendará empezar con las de menor dificultad, comentando al paciente que algunas tareas pueden resultar muy sencillas pero que sirven para habituarse a este tipo de trabajo diario y a familiarizarse con el material, que luego poco a poco irá complicándose.

c) En pacientes jóvenes o con un nivel educativo medio o alto (estudios primarios completos, bachiller o superiores) se recomendará comenzar por las tareas de dificultad media o realizar las tareas de dificultad baja controlando el tiempo. Es decir, que las cronometren e intenten realizarlas lo mas rápido posible, anotando el tiempo que tardan en realizarla, ya que muchas de las tareas no es difícil hacerlas, sino hacerlas rápido. Si vuelven a realizar dicha

tarea meses después pueden ver si han mejorado o no en velocidad de procesamiento. Si el paciente se encuentra con un buen nivel al alta, deberá añadir a la estimulación con el libro, un tiempo de lectura y escritura obligatoria.

Hay que insistir en que no sólo es importante hacer las tareas, sino también ser constantes con la estimulación en el tiempo. Es decir, no debe realizar todas las tareas en una semana y luego no hacer nada, sino que es mejor que trabaje un poco todos los días. Muchas de las tareas del libro se pueden realizar en varias ocasiones si se espacian en el tiempo o se introduce una pequeña variación.

2. El **grado de afectación cognitiva**: Cuanto mayor sea el grado de afectación de una función menor deberá ser el nivel de dificultad por el que comenzar. El paciente puede trabajar a distintos niveles de dificultad en distintas funciones. El grado de dificultad de las tareas se debe adaptar en función de la evaluación neuropsicológica.

Indicaciones según los perfiles de afectación:

a) Pacientes con amnesia y síndrome disejecutivo: Este es el perfil más habitual dentro de la patología cerebrovascular, no sólo por la localización de los ictus en las áreas implicadas sino por la afectación que tiene en estas funciones la enfermedad de pequeño vaso que suele acompañarlos. Si el paciente no tiene afasia, estas son las dos funciones que deben centrar la estimulación del paciente. La atención es un componente fundamental para un buen rendimiento cognitivo y además dentro de las tareas atencionales se han incluido, por motivos organizativos, tareas que también podríamos englobar dentro de las funciones ejecutivas, como los laberintos o las tareas de control de impulsos (go-no go). Por todo ello en la estimulación de estos pacientes las tareas atencionales deben incluirse también como prioridad junto con las de memoria y función ejecutiva. Las tareas de lenguaje y de agnosias no son prioritarias, pero se puede aconsejar su realización para variar de actividades y aumentar la autoestima del paciente.

b) Pacientes con síndrome de negligencia: Se recomendará especialmente la realización de las tareas de atención y de todas aquellas que impliquen rastreo visual (algunas perceptivas, ejecutivas...). Deberán repetir las tareas en múltiples ocasiones. Se le puede recomendar fotocopiar algunas tareas antes de realizarlas o trabajar con lápices blandos, que no dejen marca. Como se indica en el cuaderno de estimulación, el cuidador deberá intentar dirigirse al paciente por el lado afectado, hablarle desde ese lado, cogerle la mano, etc. para estimularlo, siempre siendo consciente de que el paciente puede ignorar esa información.

c) Pacientes con agnosia: Los pacientes con agnosias son menos habituales y a menudo pasan desapercibidos en una exploración general. Es importante, comprobar si existen dificultades perceptivas que puedan interferir con la realización de las tareas que implican otras funciones, como el lenguaje o la memoria. Aunque en la vida cotidiana es menos incapacitante que la afectación del lenguaje o el razonamiento, sí puede ser muy frustrante a la hora de realizar la estimulación cognitiva con este libro que está basado en muchas ocasiones en material auditivo o visual. Por ello, en caso de presentar estas dificultades, además de priorizar estas tareas, hay que advertir a los pacientes y familiares de este hecho para que el paciente no se desmotive en su estimulación.

d) Pacientes con apraxia. Si la apraxia se presenta aislada (sin alteración del lenguaje), se recomendarán las tareas de praxias del apartado gnosias y praxias y las tareas de escritura del apartado de lenguaje.

Tabla 10: Resumen de las tareas recomendadas en función de la alteración del paciente.

PACIENTES	TAREAS RECOMENDADAS
<i>Todos</i>	Atención y orientación
<i>Amnésicos-disejecutivos</i>	1º) Memoria y ejecutivas 2º) Atención 3º) Alternar con el resto de funciones
<i>Síndrome de negligencia</i>	1º) Atención 2º) Otras tareas que impliquen atención o rastreo visual (gnosias/praxias, lenguaje, etc.) 3º) Alternar el resto de las funciones (ejecutivas, memoria)
<i>Agnósicos</i>	1º) Perceptivas 2º) Las restantes tareas solo si la modalidad sensorial lo permite, o adaptándolas a la/las modalidad/es sensorial/es preservada/s.
<i>Apráxicos</i>	1º) Praxias 2º) Introducir poco a poco las tareas con componente motor en función del grado de recuperación del paciente (escritura en las tareas de lenguaje; constructivas en las praxias, etc). 3º) Alternar el resto de las funciones (atención, lenguaje, ejecutivas, memoria).

5. ANÁLISIS DE DATOS

La **descripción de las variables** estudiadas se realizó; en el caso de las *variables continuas* (como la edad, el volumen del infarto, etc.) mediante la media y desviación estándar, si la distribución fue normal, o con la mediana y rango de percentiles en caso de no serlo.

Las *variables categóricas* (como el estado civil, la situación laboral, etc.) se describieron mediante porcentajes.

En el caso de las variables cognitivas, debido a que las distintas pruebas neuropsicológicas utilizan escalas diferentes, se consideró la necesidad de unificarlas utilizando puntuaciones Z para hacerlas comparables. Para ello, las puntuaciones directas obtenidas en los test se transformaron en puntuaciones Z en función de la media y desviación estándar de un grupo control sano del mismo entorno sociocultural, siguiendo la siguiente fórmula: $(\text{Puntuación directa} - \text{Media}) / \text{desviación estándar}$. Los datos normativos utilizados (media y desviación estándar) fueron obtenidos por el grupo de investigación en el marco de un proyecto de colaboración entre el Dpto. de Psicología clínica de la USC y el Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario y proceden de una muestra del mismo ámbito poblacional examinada con el protocolo empleado en este proyecto de investigación. La muestra utilizada para este estudio consta de 91 sujetos que se estratificaron de acuerdo a la edad en tres categorías (de 43 a 65 años; de 65 a 77 años y de 78 a 89 años) y nivel educativo (primarios o inferior y secundarios o superior), para regular el efecto de estas variables en la puntuación.

Para el análisis de los datos se emplearon dos métodos estadísticos: análisis por intención de tratar y por tratamiento.

El **análisis por intención de tratar** o análisis pragmático incluye a todos los pacientes aleatorizados, hayan seguido el protocolo o no. Permite una medición de la efectividad más que de la eficacia y es el recomendado para el análisis de datos en los ensayos clínicos aleatorizados. En nuestro caso,

comparamos los pacientes asignados a la condición de "libro" y "no libro", independientemente de si habían cumplido el protocolo de estimulación o no.

Si bien el análisis por intención de tratar es el recomendado para el análisis de los ensayos clínicos aleatorizados, el **análisis por tratamiento** o explicativo es el más empleado en investigación. Consiste en comparar a los pacientes que han seguido un protocolo (en nuestro caso haber realizado el libro de estimulación) frente a los que no lo han seguido, independientemente del grupo al que han sido asignados.

En ambos análisis se utilizó para la comparación bivariada de los grupos los contrastes de t-Student (variables continuas normales), U-Mann-Whitney (variables continuas no normales) y chi-cuadrado (variables categóricas). Se consideraron resultados estadísticamente significativos en los casos de $p < 0.05$.

Tras dichos resultados, con aquellas variables que alcanzaron significación estadística se realizó un análisis de regresión logística para ver la independencia de dichas variables en la explicación de la varianza de la variable dependiente.

Una vez analizada la efectividad y la eficacia del tratamiento, analizamos las características de aquellos pacientes considerados "cumplidores" y valoramos que variables habían mostrado mas influencia en nuestra muestra tanto para la recuperación funcional como para la recuperación cognitiva del paciente. Estos análisis se realizaron con comparaciones bivariadas y con los mismos contrastes estadísticos que se habían utilizado previamente.

Para todos los análisis estadísticos se utilizó el paquete estadístico SPSS-17.0.

INTRODUCCIÓN
JUSTIFICACIÓN
OBJETIVOS E HIPÓTESIS
PACIENTES Y MÉTODOS
RESULTADOS
DISCUSIÓN
CONCLUSIONES
BIBLIOGRAFÍA
ANEXOS

RESULTADOS

1. PACIENTES.

Se incluyeron un total de 88 pacientes, con una edad media de $68,65 \pm 12,04$ años. De forma aleatoria, 47 pacientes (53,4%) recibieron el libro y 41 pacientes (46,6%) no recibieron el libro (grupo control) según se especificó en el apartado anterior.

De los 88 pacientes del estudio, 71 (80,68%) completaron la 1ª revisión a los 3 meses del alta (38 con libro y 33 sin libro) y 68 (77,27%) completaron la 2ª revisión al año (40 con libro y 28 sin libro).

Tabla 11: Número de pacientes incluidos en la investigación y en las distintas revisiones excluyendo a los pacientes con afasia.

MUESTRA	LIBRO	NO LIBRO	TOTAL
<i>Inclusión</i>	47	41	88
<i>1ª revisión</i>	38	33	71
<i>2ª revisión</i>	39	28	67

2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA.

2.1. Características sociodemográficas y antecedentes de interés

Las variables sociodemográficas y antecedentes de interés de los dos grupos se describen en la **tabla 12**. No encontramos diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a las *variables sociodemográficas* (edad, nivel educativo, sexo, estado civil, situación laboral) ni los *antecedentes de interés* (HTA, DM, alcoholismo o enfermedad psiquiátrica previa).

Tabla 12: Valores obtenidos en las variables sociodemográficas y variables de interés en el momento basal en los grupos de libro y no libro.

CARACTERÍSTICAS BASALES			
VARIABLES SOCIDEMOGRÁFICAS y ANTECEDENTES DE INTERÉS			
VARIABLES (N=88)	LIBRO (47)	NO LIBRO (41)	p
Edad*	68,21(11,56)	69,15(12,69)	0,719
Sexo (Hombres)**	29(61,7%)	29(70,7%)	0,373
Edad por categorías**			0,262
43-65	16(34,0%)	15(36,6%)	
65-77	22(46,8%)	13(31,7%)	
78-89	9(19,1%)	13(31,7%)	
Estado Civil**			0,255
Soltero	3(8,1%)	1(2,6%)	
Casado	25(67,6%)	28(71,8%)	
Viudo	5(13,5%)	9(23,1%)	
Separado	4(10,8%)	1(2,6%)	
Nivel educativo**			0,995
Primarios	39(83,0%)	34(82,9%)	
Secundarios	8(17,0%)	7(17,1%)	
Situación Laboral**			0,139
Activo	6(15,8%)	11(28,9%)	
Paro	3(7,9%)	0(0%)	
Jubilado	28(73,7%)	27(71,1%)	
Pensionista	1(2,6%)	0(0%)	
Número de personas con las que vive*	2,64(1,38)	3,26(1,63)	0,097
Antecedentes			
HTA**	28(51,9%)	26(48,1%)	0,712
DM**	8(17,0%)	10(24,4%)	0,393
Consumo de alcohol de riesgo**	6(12,8%)	1(2,4%)	0,074
Enfermedad psiquiátrica previa**	2(4,3%)	0(0%)	0,182

* media (de), t-student

** N(%), Chi-cuadrado

2.2. Características clínicas y marcadores moleculares de la muestra:

Los resultados de las variables clínicas y los marcadores moleculares en el momento basal de ambos grupos están descritos en la **tabla 13**. No encontramos diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la gravedad neurológica en el momento del ingreso, al volumen de lesión, la lateralidad de la lesión, el tipo de ictus, la etiología del ictus o la presencia de atrofia o

lesiones vasculares previas al ictus, como leucoaraiosis. Tampoco encontramos diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a los marcadores moleculares analizados, encontrado niveles de BDNF similares.

Tabla 13: Valores obtenidos en las variables Clínicas y moleculares en los grupos de libro y no libro.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS			
VARIABLES CLÍNICAS			
VARIABLES (N=88)	LIBRO (47)	NO LIBRO (41)	p
Lateralización de la lesión**			0,744
Izquierda	19(40,4%)	13(34,2%)	
Derecha	26(55,3%)	24(63,2%)	
Ambas	2(4,3%)	1(2,6%)	
Volumen de la lesión (RM basal)*	21,95(23,38)	22,78(56,18)	0,935
Fallecimiento durante el estudio**	2(4,3%)	2(4,9%)	
Atrofia en la RM**	3(6,4%)	1(2,4%)	0,376
Clasificación TOAST**			0,126
Cardioembólico	13(30,2%)	18(43,9%)	
Aterotrombotico	12(27,9%)	3(7,3%)	
Lacunar	2(4,7%)	4(9,8%)	
Indeterminado	15(34,9%)	14(34,1%)	
Otros	1(2,3%)	2(4,9%)	
Clasificación OSCI**			0,160
TACI	5(10,9%)	7(17,1%)	
PACI	16(39,0%)	27(58,7%)	
LACI	8(17,4%)	6(14,6%)	
POCI	6(13,0%)	12(29,3%)	
Lesiones Vasculares antiguas**			0,371
No lesión	39(83,0%)	32(78,0%)	
Leucoaraiosis	5(10,6%)	8(19,5%)	
Infartos silentes	3(6,4%)	1(2,4%)	
Estado neurológico (NIHSS ingreso)***	7[3,9]	6[2,9]	0,198
Estado cognitivo previo al ictus(IQCODE)*	52,26(2,77)	52,31(3,28)	0,936
Estado funcional previo al ictus (mRs)***	0[0,0]	0[0,0]	0,431
BDNF niveles al alta* (pg/ml)	34,07(15,9)	34,02(12,27)	0,989

* media (de), t-student

** N(%), Chi-cuadrado

*** mediana [p25,p75], U-Mann-Witney

2.3. Variables neuropsiquiátricas y funcionales:

En la **tabla 14** se reflejan los resultados obtenidos en ambos grupos en cuanto a las variables cognitivas, emocionales y funcionales en el momento basal. En este caso encontramos una tendencia que no alcanzó significación estadística hacia una mayor puntuación en el test de depresión en el grupo de pacientes que recibió el libro (11.41 ± 10.37 vs 7.63 ± 7.67 , $p=0.054$). En el resto de las variables neuropsiquiátricas y funcionales estudiadas no se encontraron diferencias entre ambos grupos.

Tabla 14: Valores obtenidos en las variables neuropsiquiátricas y funcionales en el momento basal en los grupos de libro y no libro.

VARIABLES NEUROPSIQUIATRICAS Y FUNCIONALES			
VARIABLES (N=88)	LIBRO (47)	NO LIBRO (41)	
Depresión al alta	11,41(10,37)	7,63(7,67)	0,054
NPI al alta	3,14(3,41)	2,77(3,31)	0,633
Reserva Cognitiva	31,83(4,28)	33,00(5,56)	0,291
Aficiones previas al ictus	29,26(3,18)	30,61(5,34)	0,140
Actividades Vida Diaria antes del ictus	7,68(0,99)	7,47(1,46)	0,470

2.4. Rendimiento cognitivo de la muestra:

Los grupos también fueron comparables en cuanto a las *variables cognitivas*, no encontrando diferencias entre las puntuaciones de los diferentes test realizados en el momento del alta hospitalaria (**Tabla 15**).

Tabla 15: Valores obtenidos en las variables cognitivas en el momento basal en los grupos de libro y no libro.

VARIABLES COGNITIVAS (SIN AFÁSICOS)		Puntuaciones Directas	
VARIABLES (N=88)	LIBRO (47)	NO LIBRO (41)	p
IQCODE_alta	52,26(2,77)	52,31(3,28)	0,936
MMSE alta	23,00 (5,06)	22,59 (5,92)	0,724
MEMORIA			
Aprendizaje Verbal de Hopkins recuerdo total al alta	13,09 (3,91)	14,47 (4,19)	0,119
Aprendizaje Verbal de Hopkins recuerdo diferido al alta	3,19 (2,21)	3,61 (2,27)	0,400
Aprendizaje Verbal de Hopkins porcentaje de retención al alta	56,34 (30,97)	57,08 (31,85)	0,914
Aprendizaje Verbal de Hopkins reconocimiento al alta	7,13 (2,82)	6,68 (3,47)	0,518
Subtest WAIS Clave de números codificación al alta	12,24 (17,22)	18,04 (18,26)	0,208
Subtest WAIS Clave de números copia al alta	29,41 (34,68)	40,15 (33,94)	0,235
FLUIDEZ			
Test de fluidez (p)	6,64 (4,79)	7,14 (5,20)	0,655
Test de fluidez (animales)	10,67 (3,78)	11,27 (4,59)	0,527

Antes de continuar con los análisis y como se comentó anteriormente, debido a que las distintas pruebas neuropsicológicas utilizan escalas diferentes, se consideró la necesidad de unificarlas utilizando puntuaciones Z para hacerlas comparables, utilizando la puntuación directa del paciente y la media y la desviación estándar de su grupo normativo tal y como se especifica en el apartado de análisis de datos. A partir de este análisis todas las puntuaciones de las variables cognitivas son puntuaciones Z.

3. ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR.

El análisis por intención de tratar incluye a todos los pacientes aleatorizados, hayan seguido el protocolo o no. En nuestro caso, en estos análisis iniciales no se tiene en cuenta la realización total o parcial del libro, sino si el paciente recibió el libro en el momento de la inclusión o no.

Para valorar la efectividad del libro de forma global se realizó una comparación de ambos grupos (libro/no libro) en cuanto a la mejora que habían tenido los pacientes, desde el alta hasta la 1ª revisión y desde el alta hasta la 2ª revisión.

Para cuantificar la mejora de las variables cognitivas, restamos los resultados obtenidos en las revisiones menos los resultados que presentaba el paciente en el momento basal.

En el caso de las variables neuropsiquiátricas y funcionales, debido a que se tratan de escalas inversas, es decir, cuanta mayor puntuación obtiene el paciente peor está, calculamos la mejora del paciente haciendo el cálculo inverso. De tal manera que se restó la puntuación obtenida en el alta menos las puntuaciones de las revisiones.

En el caso de la escala funcional de Rankin y de la escala neurológica NIHSS, se optó por obtener un porcentaje de mejoría restando la puntuación obtenida en el momento basal-la puntuación de la revisión, todo ello dividido por la puntuación basal y luego multiplicado por 100, (variables basales-variable de revisión/variable basal) x100).

Tabla 16: Cálculo de los distintos datos de mejoría:

VARIABLES	FÓRMULA	TIPO DE Puntuación
<i>Cognitivas</i>	variable de revisión-variables basales	Z
<i>Neuropsiquiátricas y funcionales</i>	variables basales-variable de revisión	Directas
<i>NIHSS y mRS</i>	(variables basales-variable de revisión/variable basal) x100)	Porcentaje

3.1. Revisión a los 3 meses frente a alta

Según los análisis anteriores, obtuvimos unos resultados de efectos en la mejora a tres meses que pueden consultarse en la **tabla 17**. En estos resultados observamos que no hay diferencias significativas en cuanto a la mejora a tres meses de los pacientes en función de si han recibido el libro o no, en cuanto a ninguna de las pruebas cognitivas.

Tabla 17: Estos resultados muestran la mejora de los pacientes en la primera revisión en los grupos de libro y no libro en los test cognitivos (en puntuaciones Z).

RESULTADOS EN LA REVISIÓN 1-ALTA EN LOS TEST COGNITIVOS			
VARIABLES COGNITIVAS (Puntuaciones Z)			
VARIABLES (N=71)	LIBRO (38)	NO LIBRO (33)	P
Mejora en el MMSE	0,90 (1,85)	0,81 (2,18)	0,845
Mejora en el AVH recuerdo total	0,30 (1,00)	0,45 (0,76)	0,495
Mejora en el AVH recuerdo diferido	0,40 (1,0)	0,49 (0,90)	0,690
Mejora en el AVH porcentaje de retención	0,18 (2,02)	0,41 (1,66)	0,613
Mejora en el AVH reconocimiento	0,34 (1,44)	1,11 (2,15)	0,083
Mejora del WAIS Clave de números codificación	0,37 (0,53)	0,65 (0,72)	0,165
Mejora del WAIS Clave de números copia	0,34 (1,28)	0,70 (0,83)	0,309
Mejora en el test de fluidez (p)	0,04 (0,60)	0,23 (1,04)	0,360
Mejora en el test de fluidez (animales)	0,31 (0,82)	0,50 (0,77)	0,337

Para hacer una mejor interpretación de los resultados también se realizó el análisis de los resultados agrupando los test por funciones cognitivas quedando divididas en los siguientes grupos:

- ❖ RENDIMIENTO GENERAL: Puntuación del test Minimental.
- ❖ MEMORIA: Media de las puntuaciones de los subtest de la escala Hopkins de memoria.
- ❖ ATENCIÓN: Puntuación de la subescala Weschler de clave de números_codificación.
- ❖ FLUIDEZ VERBAL: Media de las puntuaciones de fluidez fonética con la letra "p" y fluidez semántica "animales".

Tampoco encontramos diferencias significativas en las distintas funciones ni en las variables emocionales y funcionales utilizadas, estos datos están recogidos en la **tabla 18**.

Tabla 18: Estos resultados muestran la mejora de los pacientes en la primera revisión en los grupos de libro y no libro en las principales variables cognitivas por funciones (en puntuaciones Z) y de las variables emocionales, funcionales y clínicas de seguimiento (puntuaciones directas).

RESULTADOS EN LA REVISIÓN 1-MEJORA			
VARIABLES COGNITIVAS POR FUNCIONES (Puntuaciones Z)(Revisión1-basal)			
VARIABLES (N=71)	LIBRO (38)	NO LIBRO (33)	P
Mejora en CRIBADO	0,90(1,85)	0,81(2,18)	0,847
Mejora en MEMORIA	0,30(0,93)	0,62(0,87)	0,161
Mejora en ASOCIACIÓN	0,37(0,53)	0,65(0,72)	0,172
Mejora en FLUIDEZ	0,17(0,50)	0,34 0,62()	0,266
VARIABLES EMOCIONALES Y FUNCIONALES (Puntuaciones Directas) (basal-revisión1)			
Mejora en CES_depresión	-2,55(12,08)	-2,36(11,36)	0,948
Mejora en el NPI	-0,70(4,62)	-0,57(4,69)	0,918
% de mejora del mRs	31,08%(36,6)	31,94%(39,8)	0,489
% de mejora en el NIHSS	73%(33,6)	66,16%(44,4)	0,928
Niveles de BDNF revisión1 (pg/ml)	44,52(20,60)	41,82(17,88)	0,596

3.2. Revisión al año frente a alta.

Del mismo modo se realizaron los análisis con la mejora al año. En esta segunda revisión tampoco encontramos diferencias significativas entre ambos

grupos en la mejora en los distintos test cognitivos utilizados, como puede comprobarse en la **tabla 19**.

Tabla 19: Estos resultados muestran la mejora de los pacientes en la segunda revisión en los grupos de libro y no libro en las principales variables cognitivas (en puntuaciones Z).

RESULTADOS EN LA REVISIÓN 2-ALTA			
VARIABLES COGNITIVAS (Puntuaciones Z)			
VARIABLES (N=67)	LIBRO (39)	NO LIBRO (28)	P
Mejora en el MMSE	1,19(2,04)	1,20(1,9)	0,982
Mejora en el AVH recuerdo total	0,27(1,01)	0,14(0,98)	0,606
Mejora en el AVH recuerdo diferido	0,42(0,91)	0,27(0,77)	0,475
Mejora en el AVH porcentaje de retención	0,37(1,71)	0,49(1,79)	0,790
Mejora en el AVH reconocimiento	0,47(1,59)	0,70(2,16)	0,622
Mejora del WAIS Clave de números codificación	0,31(0,49)	0,65(0,77)	0,118
Mejora del WAIS Clave de números copia	0,33(0,91)	0,85(0,74)	0,082
Mejora en el test de fluidez (p)	0,10(0,67)	0,33(0,59)	0,164
Mejora en el test de fluidez (animales)	0,01(0,67)	0,26(0,71)	0,178

Tampoco encontramos diferencias significativas desde el punto de vista cognitivo por funciones, ni en las variables, neuropsiquiátricas o funcionales, no obstante, en la variables clínica de afectación neurológica, encontramos un mayor porcentaje de mejora en el NIHSS en los pacientes del grupo Libro, con una diferencia cerca de la significación estadística (79,6 (30,62) vs 61,2(44,65), $p = 0,053$), véase **tabla 20**.

Tabla 20: Estos resultados muestran la mejora de los pacientes en la segunda revisión en los grupos de libro y no libro en las principales variables cognitivas (en puntuaciones Z) y de las variables emocionales, funcionales y clínicas de seguimiento (puntuaciones directas).

RESULTADOS EN LA REVISIÓN 2-MEJORA			
VARIABLES COGNITIVAS (Puntuaciones Z)(Revisión2-basal)			
VARIABLES (N=67)	LIBRO (39)	NO LIBRO (28)	P
Mejora en CRIBADO	1,19(2,04)	1,20(1,93)	0,982
Mejora en MEMORIA	0,38(0,84)	0,40(0,96)	0,949
Mejora en ASOCIACIÓN	0,3(0,49)	0,65(0,77)	0,149
Mejora en FLUIDEZ	0,05(0,59)	0,28(0,51)	0,122
VARIABLES EMOCIONALES Y FUNCIONALES (Puntuaciones Directas)(Basal-Revisión2)			
Mejora en CES_depresión	-1,6(13,81)	-4,68(11,74)	0,356
Mejora en el NPI	-0,50(5,05)	0,05(5,65)	0,725
% de mejora del mRs	41,8%(45,19)	50,0%(48,03)	0,490
% de mejora en el NIHSS	79,6%(30,62)	61,2%(44,65)	0,053
Niveles de BDNF_revisión2 (pg/ml)	42,42(24,56)	38,69(21,72)	0,570

4. ANÁLISIS POR TRATAMIENTO:

En una segunda evaluación realizamos el análisis por tratamiento. En nuestro caso, vimos cómo habían realizado la estimulación que se les había propuesto y comparamos el rendimiento de los pacientes que habían hecho el libro, total o parcialmente, frente a aquellos que no lo habían realizado.

Para ver como habían realizado el libro los pacientes, se registró el número de tareas que había realizado el paciente en cada revisión. El cumplimiento del tratamiento que les había propuesto fue muy escaso. De toda la muestra sólo 1 paciente (3,2%) había completado el libro en los tres primeros meses y 4 pacientes (11,4%) al año. Por otro lado, 8 pacientes (22,9%) no realizaron ninguna tarea a pesar de estar en el grupo de "libro" y haber participado voluntariamente en el estudio.

La participación de los pacientes, en general, fue muy escasa. De las 204 tareas que contiene el libro de estimulación, la media realizada por paciente en la primera revisión fue de 52,78 tareas, lo que corresponde aproximadamente a la cuarta parte del libro. Por ello establecimos un punto de corte mínimo a

partir del cual consideramos que un paciente había realizado el libro. Consideramos que un paciente había realizado el libro cuando al menos había efectuado la mitad de las tareas, es decir, al menos 100 tareas.

4.1. Pacientes que realizaron el libro

De los 47 pacientes que recibieron el libro, sólo 11 (23,4%) realizaron al menos 100 tareas, considerando que habían realizado el libro.

Antes de realizar el análisis comparativo de los pacientes que realizaron el libro en relación con los que no lo realizaron analizamos que diferencias tenían los pacientes que habían realizado el libro para ver si había alguna característica del paciente o de la lesión que pudiéramos asociar con el cumplimiento o no del libro.

Para ello analizamos el grupo de pacientes que recibieron el libro y comparamos aquellos que habían realizado al menos 100 tareas o que "realizaron el libro" (11 pacientes, 23,4%) frente a los que realizaron menos de 100 tareas o "no realizaron el libro" (36 pacientes, 64,6%). Encontramos que los pacientes que habían realizado el libro tenían con menor frecuencia hipertensión arterial (4 (33.3%) vs 24 (68.6%), $p=0.032$), mejor rendimiento cognitivo (-1.72 ± 2.19 vs -3.61 ± 2.90 , $p=0.026$) y menor puntuación en el test de depresión (6.33 ± 7.19 vs 14.00 ± 11.19 , $p=0.012$). Aunque en el pasado la reserva cognitiva era similar en ambos grupos de pacientes, en los 6 meses previos al ictus, los pacientes que realizaron el libro mantenían un mayor número de aficiones y actividades culturales (31.25 ± 3.01 vs 28.31 ± 2.79 , $p=0.008$), aunque realizaban menos actividades de la vida diaria (7.00 ± 1.78 vs 7.88 ± 0.54 , $p=0.0015$).

Tabla 21: Características epidemiológicas y antecedentes de interés de los pacientes que habían completado mas de 100 tareas.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES QUE COMPLETARON MAS DE 100 TAREAS			
VARIABLES EPIDEMIOLOGICAS Y ANTECEDENTES DE INTERÉS			
VARIABLES INDEPENDIENTES (N=47)	<100 (36)	≥100 (11)	p
Edad*	68.97(11.46)	66.00(12.09)	0.466
Sexo (Hombres) **	20(57.1%)	9(75%)	0.272
Estado Civil **			0.950
Soltero	2(7.7%)	1(9.1%)	
Casado	17(65.4%)	8(72.7%)	
Viudo	4(15.4%)	1(9.1%)	
Separado	3(11.5%)	1(9.1%)	
Nivel educativo**			0.970
Primarios	29(82.9%)	10(83.3%)	
Secundarios	6(17.1%)	2(16.7%)	
Situación Laboral**			0.363
Activo	5(17.9%)	1(10.0%)	
Paro	2(71.1%)	1(10.0%)	
Jubilado	21(75%)	7(70%)	
Pensionista	0(0%)	1(10%)	
Número de personas con las que vive *	2.65(1.52)	2.60(1.07)	0.912
Antecedentes**			
HTA	24(68.6%)	4(33.3%)	0.032
DM	8(22.9%)	0(0%)	0.069
Consumo de alcohol de riesgo	5(14.3%)	1(8.3%)	0.594
Enfermedad psiquiátrica previa	2(5.7%)	0(0%)	0.397
Consumo de tabaco	4(11.4%)	2(16.7%)	0.639

* media (de), t-student

** N(%), Chi-cuadrado

Tabla 22: Características Clínicas, cognitivas y funcionales de los pacientes que habían completado mas de 100 tareas.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES QUE COMPLETARON MAS DE 100 TAREAS			
VARIABLES EPIDEMIOLOGICAS Y ANTECEDENTES DE INTERÉS			
VARIABLES INDEPENDIENTES (N=47)	<100 (36)	≥100 (11)	p
Lateralización de la lesión**			0.251
Izquierda	16(45.7%)	3(25.0%)	
Derecha	17(48.6%)	9(75.0%)	
Ambas	2(5.7%)	0(0%)	
Volumen de la lesión (RM basal)*	25.01(26.53)	14.72(11.23)	0.226
Atrofia en la RM*	3(8.6%)	0(0%)	0.295
Clasificación TOAST**			0.371
Cardioembólico	10(31.3%)	3(27.3%)	
Aterotrombotico	8(25.0%)	4(36.4%)	
Lacunar	2(6.3%)	0(0%)	
Indeterminado	12(37.5%)	3(27.3%)	
Otros	0(0%)	1(9.1%)	
Clasificación OSCP**			0.300
TACI	3(8.8%)	2(16.7%)	
PACI	19(55.9%)	8(66.7%)	
LACI	8(23.5%)	0(0%)	
POCI	4(11.8%)	2(16.7%)	
Lesiones Vasculares antiguas**			0.192
No lesión	27(77.1%)	12(100%)	
Leucoaraiosis	5(14.3%)	0(0%)	
Infartos silentes	3(8.6%)	0(0%)	
Estado cognitivo previo al ictus(IQCODE)*	52.03(2.42)	52.91(3.64)	0.470
Estado funcional previo al ictus (mRs)***	0[0,0]	0[0,1]	0.152
Estado neurológico (NIHSS ingreso)***	6[3,9]	4[2,8]	0.254
Estado neurológico alta(NIHSS alta)***	2[0,5]	2[1,7]	0.629
Estado funcional alta (mRs alta)***	3[1,4]	1[1,4]	0.447
MMSE alta_Z*	-3.61(2.90)	-1.72(2.19)	0.026
Depresión al alta*	14.00(11.19)	6.33(7.19)	0.012
NPI al alta*	3.41(3.63)	3.09(3.50)	0.802
Reserva Cognitiva*	31.11(4.12)	32.92(4.31)	0.223
Aficiones antes ictus*	28.31(2.70)	31.25(3.01)	0.008
Actividades Vida Diaria antes del ictus *	7.88(0.54)	7.00(1.78)	0.015

* media (de), t-student

** N(%), Chi-cuadrado

*** mediana [p25,p75], U-Mann-Witney

4.2. Análisis de los pacientes que realizaron el libro

Comparando los pacientes que habían realizado el libro con los que no lo habían realizado en la primera revisión (3 meses), no encontramos ninguna diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la mejoría en ninguna de las funciones cognitivas estudiadas, en las variables neuropsiquiátricas, la mejoría funcional valorada con la escala Rankin o en la gravedad de la afectación neurológica valorada con la escala NIHSS (**Tabla 23**).

Tabla 23: Estos resultados muestran la mejora de los pacientes que habían realizado mas de 100 tareas en la primera revisión, en las principales variables cognitivas por funciones (en puntuaciones Z) y de las variables neuropsiquiátricas, funcionales y clínicas de seguimiento (puntuaciones directas).

RESULTADOS EN LA REVISIÓN 1-MEJORA			
VARIABLES COGNITIVAS (Puntuaciones Z)(Revisión1-Basal)			
VARIABLES (N=71)	LIBRO (11)	NO LIBRO (60)	P
Mejora en CRIBADO	0,81(2,06)	0,87(2,00)	0,931
Mejora en MEMORIA	0,77(0,71)	0,38(0,94)	0,138
Mejora en ASOCIACIÓN	0,52(0,61)	0,50(0,65)	0,925
Mejora en FLUIDEZ	0,21(0,38)	0,25(0,59)	0,800
VARIABLES EMOCIONALES Y FUNCIONALES (Puntuaciones Directas)(Basal-Revisión1)			
Mejora en CES depresión	-6,27(12,45)	-1,67(11,45)	0,279
Mejora en el NPI	0,77(4,57)	-0,93(4,61)	0,326
Mejora del mRs	10,42(14,60)	34,32(39,18)	0,094
Mejora en el NIHSS	59,52(44,98)	71,26(38,00)	0,529

En la segunda revisión (1 año) tampoco encontramos diferencias significativas en las distintas variables cognitivas por funciones, neuropsiquiátricas, funcionales o de gravedad neurológica, entre los pacientes que habían realizado mas de 100 tareas y los que no (**Tabla 24**).

Tabla 24: Estos resultados muestran la mejora de los pacientes que habían realizado más de 100 tareas en la segunda revisión, en las principales variables cognitivas por funciones (en puntuaciones Z) y de las variables neuropsiquiátricas, funcionales y clínicas de seguimiento (puntuaciones directas).

RESULTADOS EN LA REVISIÓN 2-MEJORA			
VARIABLES COGNITIVAS (Puntuaciones Z)(Revisión2-Basal)			
VARIABLES (N=67)	LIBRO (11)	NO LIBRO (56)	P
Mejora en CRIBADO	0,89(2,14)	1,26(1,96)	0,609
Mejora en MEMORIA	0,55(0,70)	0,36(0,92)	0,432
Mejora en ASOCIACIÓN	0,38(0,50)	0,48(0,68)	0,643
Mejora en FLUIDEZ	0,02(0,67)	0,17(0,54)	0,508
VARIABLES EMOCIONALES Y FUNCIONALES(Puntuaciones Directas)(Basal-Revisión2)			
Mejora en CES_depresión	-6,81(11,46)	-2,00(13,24)	0,238
Mejora en el NPI	-2,00(6,14)	0,04(5,02)	0,370
Mejora del mRs	21,21(54,69)	49,85(43,33)	0,126
Mejora en el NIHSS	67,10(44,74)	73,38(36,44)	0,669

5. ANÁLISIS EN FUNCIÓN DEL BUEN PRONÓSTICO:

En nuestro segundo objetivo queríamos analizar el potencial papel modulador de determinadas variables que se han asociado con la plasticidad cerebral y la neurorrehabilitación. Para ello vemos el efecto que tienen estas variables asociadas clásicamente a la recuperación cognitiva espontánea tras el ictus y la rehabilitación, tanto en el pronóstico funcional como en el pronóstico cognitivo.

5.1. Variables asociadas a buen pronóstico funcional a los 3 meses.

Para evaluar el pronóstico funcional, se utilizó la escala Rankin, considerando como buen pronóstico aquellos pacientes que en la revisión tuvieran una puntuación en dicha escala ≤ 2 , que son pacientes funcionalmente independientes y que no necesitan de ayudas para sus cuidados y su movilidad a pesar de tener secuelas leves. Se consideró mal pronóstico, aquellos que tuvieran un valor en la escala Rankin igual o superior a 3, donde el paciente depende de ayudas externas.

Tabla 25: Comparación de las variables epidemiológicas, antecedentes de interés y niveles de BDNF en función del pronóstico funcional a los 3 meses.

ANÁLISIS EN FUNCIÓN DEL BUEN PRONÓSTICO FUNCIONAL A LOS 3 MESES			
VARIABLES EPIDEMIOLOGICAS Y ANTECEDENTES DE INTERÉS			
VARIABLES INDEPENDIENTES (N=71)	BUEN PRONÓSTICO (mRs<3) (53)	MAL PRONÓSTICO (mRs≥3) (18)	p
Edad*	68,28(11,30)	73,44(9,01)	0,058
Sexo (Hombres) **	36(67,9%)	13(72,2%)	0,733
Estado Civil **			0,788
Soltero	3(6,5%)	1(6,7%)	
Casado	32(69,6%)	12(80%)	
Viudo	8(17,4%)	1(6,7%)	
Separado	3(6,5%)	1(6,7%)	
Nivel educativo**			0,361
Primarios	42(79,2%)	16(88,9%)	
Secundarios	11(20,8%)	2(11,1%)	
Situación Laboral**			0,568
Activo	9(19,6%)	3(18,8%)	
Paro	3(6,5%)	0(0%)	
Jubilado	34(73,9%)	13(81,3%)	
Número de personas con las que vive *	2,74(1,53)	3,38(1,5)	0,192
Antecedentes**			
HTA	31(58,5%)	14(77,8%)	0,142
DM	10(18,9%)	5(27,8%)	0,424
Consumo de alcohol de riesgo	4(7,5%)	2(11,1%)	0,639
Enfermedad psiquiátrica previa	1(1,9%)	0(0%)	0,557
Consumo de tabaco	7(13,2%)	2(11,1%)	0,817
Libro**	26(9,1%)	13(72,2%)	0,088
Mas de 100**	7(13,2%)	4(22,2%)	0,361
BDNF niveles al alta (pg/ml)*	33,37(13,81)	35,32(16,46)	0,708

* media (de), t-student

** N(%), Chi-cuadrado

En la revisión de los 3 meses (**Tabla 25**), 53 pacientes (74.6%) presentaron buen pronóstico funcional y 18 pacientes (23.4%) mal pronóstico funcional.

Las características basales referentes a las variables epidemiológicas, los antecedentes personales y los niveles de BDNF de los pacientes en función al pronóstico funcional se reflejan en la **tabla 25**. De todas las variables sólo se encontró una tendencia que no alcanzó significación estadística hacia una mayor edad en los pacientes con mal pronóstico funcional a los 3 meses ($73,44 \pm 9,01$ vs $68,28 \pm 11,30$, $p=0.058$).

La **tabla 26** muestra las variables clínicas, cognitivas, neuropsiquiátricas y funcionales basales en relación con el pronóstico. Según estos resultados el buen pronóstico funcional del paciente a los 3 meses se encontraba asociado con un menor *volumen de la lesión* ($15,15 \pm 18,92$ vs $53,32 \pm 83,29$, $p=0.008$), las puntuación en la escala NIHSS tanto al ingreso (3 [2,7] vs 11 [7,15], $p<0.001$), como en el momento del alta (1 [0,2] vs 8 [6,10], $p<0.001$), así como el estado funcional que presentaba el paciente en el momento del alta medido por la escala de Rankin (2 [1,2] vs 4 [4,4], $p<0.001$).

Tabla 26: Comparación de las variables Clínicas, cognitivas (MMSE), neuropsiquiátricas y funcionales en función del pronóstico funcional a los 3 meses.

VARIABLES CLÍNICAS, COGNITIVAS Y NEUROPSIQUIÁTRICAS			
VARIABLES INDEPENDIENTES (N=71)	BUEN PRONÓSTICO (mRs<3) (53)	MAL PRONÓSTICO (mRs≥3) (18)	p
Lateralización de la lesión**			0,228
Izquierda	23(46,0%)	5(27,8%)	
Derecha	25(50%)	13(72,2%)	
Ambas	2(4,0%)	0(0%)	
Volumen de la lesión (RM basal)*	15,15(18,92)	53,32(83,29)	0,008
Atrofia en la RM**	3(5,7%)	1(5,6%)	0,987
Clasificación TOAST**			0,588
Cardioembólico	18(35,3%)	7(41,2%)	
Aterotrombótico	8(15,7%)	5(29,4%)	
Lacunar	4(7,8%)	1(5,9%)	
Indeterminado	19(37,3%)	4(23,5%)	
Otros	2(3,9%)	0(0%)	
Clasificación OSCP**			0,371
TACI	4(7,7%)	4(22,2%)	
PACI	30(57,7%)	10(55,6%)	
LACI	9(17,3%)	2(11,1%)	
POCI	9(17,3%)	2(11,1%)	
Lesiones Vasculares antiguas**			0,878
No lesión	44(83,0%)	14(77,8%)	
Leucoaraiosis	7(13,2%)	3(16,7%)	
Infartos silentes	2(3,8%)	1(5,6%)	
Estado cognitivo previo al ictus(IQCODE)*	52,04(2,29)	52,69(3,30)	0,397
Estado funcional previo al ictus (mRs)***	0[0,0]	0[0,0]	0,401
Estado neurológico (NIHSS ingreso)***	3[2,7]	11[7,15]	0,000
Estado neurológico alta(NIHSS alta)***	1[0,2]	8[6,10]	0,000
Estado funcional alta (mRs alta)***	2[1,2]	4[4,4]	0,000
MMSE alta*	-2,66(2,86)	-3,67(2,88)	0,209
Depresión al alta*	9,47(9,38)	11,86(10,39)	0,447
NPI al alta*	3,41(3,84)	3,31(2,91)	0,918
Reserva Cognitiva*	32,67(4,91)	30,76(2,86)	0,058
Aficiones antes ictus*	30,47(3,92)	28,76(2,88)	0,063
Actividades Vida Diaria antes del ictus *	7,46(1,41)	7,63(1,25)	0,658

* media (de), t-student

** N(%), Chi-cuadrado

*** mediana [p25,p75], U-Mann-Witney

Para valorar la posible relación que existe entre las variables asociadas al pronóstico funcional funcional, se realizó un análisis de regresión logística con aquellas variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariado anterior y que consideramos que podían tener un valor predictivo y no eran redundantes con otras variables. También incluimos en este análisis la variable edad ($68,28 \pm 11,30$ vs $73,44 \pm 9,01$ $p=0.058$) y reserva cognitiva ($32,67 \pm 4,91$ vs $30,76 \pm 2,86$, $p=0.058$) que había presentado un valor cerca de la significación estadística en dicho análisis, ya que consideramos que son variables relevantes en nuestra investigación por su relación con el rendimiento cognitivo. Los datos de dicho análisis pueden consultarse en la **tabla 27**.

Tabla 27: Análisis de regresión logística binaria pronóstico funcional a los 3 meses.

ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA PRONÓSTICO FUNCIONAL 3 MESES				
<i>mRs>3=1</i>		<i>Intervalo de confianza para B al 95%</i>		
<i>VARIABLES</i>	<i>OR</i>	<i>Intervalo de confianza para B al 95%</i>		<i>Sig</i>
		Limite inferior	Limite superior	
Edad	1.084	0.967	1.214	0.165
Volumen de la lesión	1.015	0.979	1.051	0.425
Estado neurológico (NIHSS ingreso)	1.308	1.091	1.570	0.004
Reserva cognitiva	0.870	0.693	1.093	0.231

Tras el análisis de regresión encontramos que sólo el estado neurológico del paciente determinado mediante la puntuación en la escala NIHSS se relaciona de forma independiente con el estado funcional del paciente a los 3 meses.

5.2. Variables asociadas a buen pronóstico funcional al año.

En la revisión al año, 53 pacientes (79.1%) presentaron buen pronóstico funcional y 14 pacientes (20.9%) mal pronóstico.

Para analizar las variables que pueden influir en el pronóstico funcional al año se incluyeron las mismas variables que en el apartado anterior y aquellas recogidas a los 3 meses. Los datos se muestran en la **tabla 28**.

Tabla 28: Comparación de las variables Clínicas, cognitivas (MMSE), neuropsiquiátricas y funcionales en función del pronóstico funcional al año.

ANÁLISIS EN FUNCIÓN DEL BUEN PRONÓSTICO FUNCIONAL AL AÑO			
VARIABLES INDEPENDIENTES (N=67)	BUEN PRONÓSTICO (mRs ≤2) (53)	MAL PRONÓSTICO (mRs >3) (14)	p
Edad*	68,72(11,24)	69,85(10,98)	0,745
Sexo (Hombres) **	36(67,9%)	7(53,8%)	0,340
Estado Civil **			0,524
Soltero	2(4,3%)	0(0%)	
Casado	33(71,7%)	8(72,7%)	
Viudo	8(17,4%)	1(9,1%)	
Separado	3(6,5%)	2(18,2%)	
Nivel educativo**			0,890
Primarios	44(83%)	11(84,6%)	
Secundarios	9(17%)	15(15,4%)	
Situación Laboral**			0,839
Activo	7(15,6%)	2(16,7%)	
Paro	2(4,4%)	0(0%)	
Jubilado	35(77,8%)	10(83,3%)	
Pensionista	1(2,2%)	0(0%)	
Número de personas con las que vive *	2.90(1.66)	3.10(1.19)	0.675
Antecedentes**			
HTA	29(54,7%)	9(69,2%)	0,343
DM	9(17%)	3(23,1%)	0,610
Consumo de alcohol de riesgo	4(7,5%)	1(7,7%)	0,986
Enfermedad psiquiátrica previa	1(1,9%)	0(0%)	0,618
Consumo de tabaco	8(15,1%)	0(0%)	0,135
Libro**	29(54,7%)	10(76,9%)	0,144
Mas de 100**	9(17%)	2(15,4%)	0,890
BDNF niveles al alta (pg/ml)*	34,63(13,85)	31,97(13,75)	0,701
BDNF niveles revisión 1 (pg/ml)*	41,26(14,75)	57,11(37,59)	0,072

* media (de), t-student

** N(%), Chi-cuadrado

Tabla 28: Comparación de las variables Clínicas, cognitivas (MMSE), neuropsiquiátricas y funcionales en función del pronóstico funcional al año. Continuación.

ANÁLISIS EN FUNCIÓN DEL BUEN PRONÓSTICO FUNCIONAL AL AÑO			
VARIABLES INDEPENDIENTES (N=67)	BUEN PRONÓSTICO (mRs ≤2) (53)	MAL PRONÓSTICO (mRs >3) (14)	p
Lateralización de la lesión**			0,127
Izquierda	21(42%)	2(15,4%)	
Derecha	27(54%)	11(84,6%)	
Ambas	2(4%)	0(0%)	
Volumen de la lesión (RM basal)*	14,81(19,43)	20,87(17,02)	0,307
Atrofia en la RM**	3(5,7%)	0(0%)	0,380
Clasificación TOAST**			0,844
Cardioembólico	17(34%)	6(50%)	
Aterotrombótico	8(16%)	2(16,7%)	
Lacunar	5(10%)	1(8,3%)	
Indeterminado	19(38%)	3(25%)	
Otros	0(0%)	0(0%)	
Clasificación OSCP**			0,344
TACI	4(7,7%)	3(23,1%)	
PACI	28(53,8%)	7(53,8%)	
LACI	9(17,3%)	2(15,4%)	
POCI	11(21,2%)	1(7,7%)	
Lesiones Vasculares antiguas**			0,291
No lesión	43(81,1%)	12(92,3%)	
Leucoaraiosis	8(15,1%)	0(0%)	
Infartos silentes	2(3,8%)	1(7,7%)	
Estado cognitivo previo al ictus(IQCODE)*	52,09(2,26)	53,92(5,21)	0,072
Estado funcional previo al ictus (mRs)***	0[0,0]	0[0,0]	0,492
Estado neurológico (NIHSS ingreso)***	4[2,7]	10[6,12]	<0,001
Estado neurológico alta (NIHSS alta)***	1[0,2]	7[6,9]	<0,001
Estado funcional alta (mRs alta)***	2[1,2]	4[4,4]	<0,001
Estado neurológico revisión 1(NIHSS rev 1)***	0[0,1]	5[5,7]	<0,001
MMSE alta*	-2,59(2,91)	-4,28(2,84)	0,072
MMSE a los 3 meses*	-1,92(2,52)	-3,69(2,70)	0,097
Depresión al alta*	8,56(9,28)	13,80(10,79)	0,178
Depresión a los 3 meses*	11,61(11,15)	18,75(12,61)	0,167
NPI al alta*	2,87(3,61)	3,45(3,14)	0,598
NPI a los 3 meses*	3,86(3,98)	5,25(3,19)	0,301
Reserva Cognitiva*	32,60(4,88)	30,85(2,85)	0,103
Aficiones antes ictus*	30,15(3,92)	29,15(2,51)	0,267
Aficiones a los 3 meses del ictus*	27,98(4,54)	21,67(6,06)	0,014
Actividades Vida Diaria antes del ictus *	7,44(1,39)	7,92(0,89)	0,245
Actividades Vida Diaria a los 3 meses*	7,20(1,66)	2,50(1,37)	<0,001

* media (de), t-student

** N(%), Chi-cuadrado

*** mediana [p25,p75], U-Mann-Witney

El buen pronóstico funcional al año se asocia a una menor puntuación en la escala de Rankin al alta (2 [1,2] vs 4 [4,4], $p < 0,001$) y a una menor gravedad del ictus determinado por la escala NIHSS al ingreso (4 [2,7] vs 10 [6,12], $p < 0,001$) y al alta (1 [0,2] vs 7 [6,9], $p < 0,001$). Por otro lado, también se encontró asociación con algunas variables recogidas a los 3 meses, como una menor puntuación en la escala NIHSS (0 [0,1] vs 5 [5,7], $p < 0,001$) y un mayor número actividades que el paciente ha realizado o a ha sido capaz de realizar desde que tuvo el ictus, bien sean actividades instrumentales de la vida diaria ($7,20 \pm 1,66$ vs $2,50 \pm 1,37$, $p < 0,001$) o las aficiones o actividades culturales como las recogidas en el test de reserva cognitiva ($27,98 \pm 4,54$ vs $21,67 \pm 6,06$, $p = 0,014$).

Tras realizar el análisis de regresión logística sólo las actividades de la vida diaria que el paciente era capaz de hacer a los 3 meses del ictus, era un predictor independiente del estado funcional que presentaba el paciente al año (**tabla 29**).

Tabla 29: Análisis de regresión logística binaria pronóstico funcional al año.

ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA PRONÓSTICO FUNCIONAL AL AÑO				
<i>mRs > 3 = 1</i>				
VARIABLES	OR	Intervalo de confianza para B al 95%		Sig
		<i>Limite inferior</i>	<i>Limite superior</i>	
Estado neurológico (NIHSS ingreso)	1,173	0,896	1,534	0,245
Reserva cognitiva revisión 1	0,803	0,543	1,188	0,272
Actividades de la vida diaria a los 3 meses	0,489	0,242	0,987	0,046

INTRODUCCIÓN
JUSTIFICACIÓN
OBJETIVOS E HIPÓTESIS
PACIENTES Y MÉTODOS
RESULTADOS
DISCUSIÓN
CONCLUSIONES
BIBLIOGRAFÍA
ANEXOS

DISCUSIÓN

Objetivo 1: Efectividad del programa de estimulación cognitiva

En la actualidad se están desarrollando cuadernos de estimulación que intentan mejorar el rendimiento cognitivo en personas de edad avanzada o en situaciones de deterioro cognitivo, sin embargo, son pocos los estudios que evalúan de manera rigurosa la efectividad de este tipo de tratamientos. El objetivo principal de este trabajo ha sido determinar la efectividad de un programa de estimulación cognitiva autoadministrado en la recuperación funcional de pacientes con ictus isquémico. Para ello se ha diseñado un ensayo clínico aleatorizado por conglomerados temporales con tres momentos de evaluación.

El análisis de los datos obtenidos no muestra efecto significativo del programa sobre el pronóstico funcional y cognitivo de los pacientes en el primer año tras el ictus.

En rehabilitación cognitiva apenas hay estudios que valoren la efectividad de sus tratamientos. Los escasos estudios publicados adolecen de limitaciones relativas al tamaño de la muestra, y la homogeneidad de las mismas.

En relación con las características de la muestra, los estudios publicados cuentan con muestras pequeñas y poco homogéneas en cuanto a la patología y características de la misma (gravedad, tiempo de evolución, etc.)⁴³⁶. Una de las causas de esta variabilidad es que estos estudios se realizan con los pacientes cuando llegan a los centros de rehabilitación. En estos centros se tratan pacientes con distintas patologías y con un tiempo variable desde el daño. Pero además estos pacientes vienen derivados de otros centros donde recibieron distintos cuidados durante la fase aguda que pueden influir a la hora de ver la evolución del paciente. Este trabajo es el primero que se realiza en rehabilitación domiciliaria con ictus con una muestra tan homogénea y en la se que controlan tantas variables clínicas. En nuestro caso, no sólo todos los pacientes presentaban ictus isquémicos y tenían el mismo tiempo de evolución, sino que además todos ellos fueron tratados íntegramente y desde el inicio por

el mismo equipo profesional y siguiendo el mismo protocolo de la unidad de ictus, con lo que los cambios en el pronóstico no pueden ser atribuidos a diferencias en el tratamiento médico. Aunque el tamaño muestral también es limitado, sí supera el número de pacientes que suelen utilizarse en estos estudios.

En cuanto a las características basales de nuestra muestra, no encontramos diferencias significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control, ni en las características sociodemográficas (edad o el nivel educativo), clínicas y radiológicas del ictus (gravedad, tamaño de la lesión, clasificación, factores de riesgo, etc.), ni en las actividades que realizaba el paciente antes del daño o la afectación cognitiva en el momento del alta. Desde el punto de vista neuropsiquiátrico tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, aunque los pacientes del grupo de estimulación mostraban una mayor sintomatología depresiva ($p=0,054$).

Atendiendo a los resultados obtenidos, en ambos grupos se observa una mejora general de sus funciones cognitivas. Estos datos corresponden a lo esperable por la recuperación espontánea tras un ictus, que se puede asociar a la reperfusión de la zona de penumbra isquémica⁴⁵¹, limitando el daño cerebral, y a la plasticidad cerebral que se produce tras la resolución del edema. Algunos autores piensan que esta recuperación muestra tanta variabilidad individual debido al distinto uso de fármacos, el entrenamiento y la rehabilitación⁴⁵², sin embargo, en nuestro estudio no hemos encontrado que la realización del libro de estimulación influya en esta recuperación en los primeros meses tras el ictus.

No hemos encontramos diferencias significativas en el rendimiento cognitivo o la afectación funcional entre aquellos pacientes que habían sido asignados al grupo de estimulación y los que no, ni a los tres meses ni al año. Una de las razones que podría explicar la ausencia de diferencias es el bajo cumplimiento de estimulación con el libro, ya que sólo el 23% de los pacientes realizaron al menos la mitad del mismo. Analizando las características de los pacientes que sí lo habían realizado, encontramos que eran personas con

menor afectación cognitiva, que realizaban más actividades relacionadas con la reserva cognitiva los meses previos al ictus y tenían menos síntomas de depresión. Como hemos mencionado anteriormente, aunque no había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, sí había más sintomatología depresiva en el grupo de estimulación. Es conocida la mala influencia de la depresión en la calidad de vida del paciente, la recuperación funcional, las tareas de rehabilitación física y en la función cognitiva⁴²⁹⁻⁴³⁰. Siguiendo la práctica clínica habitual en nuestro centro se trató farmacológicamente a aquellos pacientes que cumplían criterios de depresión. Nosotros al ser conocedores de la importancia de la misma, incluimos en el libro de estimulación información específica sobre este tema, se advirtió a los familiares de la importancia de la detección y tratamiento de la misma y también se les explicó la influencia que tiene en la participación, no sólo en tareas de rehabilitación, sino mas específicamente en la realización de la estimulación autoadministrada. Pero a pesar de estas precauciones los resultados muestran que este tratamiento fue insuficiente para asegurar una participación activa del paciente.

Estos datos apoyan la propuesta de que se necesita de un tratamiento más activo de la depresión y en general de las necesidades emocionales y sociales del paciente, para que este colabore y se beneficie de las tareas rehabilitadoras. En el momento actual cada vez hay más autores, como Cicerone⁴⁵³ o Wilson^{287,454}, que apuestan por una intervención holística del paciente con daño cerebral, que incluya no sólo la rehabilitación de las distintas funciones cognitivas, sino también, el tratamiento activo de aspectos emocionales, sociales y funcionales de una forma integrada. En nuestro caso la sustitución del tratamiento psicológico tradicional, por el tratamiento farmacológico y la información, no ha mostrado una buena adherencia a un programa de estimulación que además es autoadministrado.

Si bien el análisis por intención de tratar permite valorar la efectividad del tratamiento, no permite determinar la eficacia del mismo, por lo que se ha realizado un segundo análisis por tratamiento para determinar si la ausencia de

diferencias respondía a la técnica de estimulación elegida. En cuanto al marco teórico que hemos utilizado para la elaboración del libro, apostamos por un tratamiento de estimulación basado en la realización repetida de ejercicios. Esta técnica asume que la realización repetida del ejercicio apropiado puede mejorar la función dañada de la misma forma que el ejercicio físico mejora el músculo. En ancianos sanos existen datos a favor⁴¹⁸⁻⁴²¹ y en contra⁴²²⁻⁴²⁴ de la eficacia de estas técnicas para la mejora del rendimiento cognitivo, y en pacientes con daño cerebral de distintos tipos este enfoque ha sido utilizado en sus programas de rehabilitación^{340, 455-458}. Además este tipo de entrenamiento es la base de la mayoría de programas informáticos de estimulación. Sin embargo, algunos autores han informado de baja eficacia o prácticamente nula en este tipo de entrenamientos⁴⁵⁹⁻⁴⁶¹. Además de la aparente falta de efectividad que han encontrado estos autores, Wilson²⁸⁷ detalla otra serie de limitaciones de este tipo de entrenamientos, como que estos ejercicios no están dirigidos a los problemas de la vida diaria del paciente, que los pocos logros que se consiguen no se generalizan a otro tipo de tareas no entrenadas y que no se atiende a los problemas emocionales, sociales y conductuales del paciente que pueden ser tan incapacitantes o más que los problemas cognitivos.

A pesar de conocer estas limitaciones optamos por la utilización de estos ejercicios de estimulación ya que nuestra población no puede acceder de forma mayoritaria a otro tipo de rehabilitación por falta de recursos o por el difícil acceso a los mismos por dispersión geográfica. Intentamos incluir en algunas de las tareas ejercicios que orientaban al paciente la utilización de estrategias de categorización, o de mnemotecnia, pero sólo a través de la repetición el paciente podría haber interiorizado dichas estrategias. Otras técnicas como el aprendizaje sin error, no pueden ser utilizadas de forma autoadministrada.

En nuestro estudio no encontramos diferencias, ni desde el punto de vista funcional, ni desde el punto de vista cognitivo, entre aquellos pacientes que habían realizado el libro y aquellos que no lo habían hecho. De tal manera, que nuestro estudio corrobora la falta de eficacia de los tratamientos basados en la repetición de una tarea como medio para la recuperación de la función

cognitiva en pacientes con ictus. La aparente falta de eficacia de este tipo de tratamientos ya había sido encontrada por otros autores²⁸⁷, pero en nuestro caso puede no ser la única causa de nuestros datos negativos. Además debemos añadir el hecho de que nuestra estimulación era autoadministrada. Esto puede contribuir a que los pacientes que realizaron dicha estimulación no lo hicieran correctamente a pesar de las instrucciones que recibieron.

Aunque se indicó a los pacientes y familiares que la estimulación debía realizarse de una forma periódica y continua, la información recabada de los propios pacientes muestra que la realizaron de forma esporádica cuando un familiar o cuidador estaban disponibles o los días previos a la revisión médica. En la mayoría de los casos se realizó de forma arbitraria y sólo en los primeros meses tras el ictus cuando el paciente se encontraba más motivado. Además, la revisión de los ejercicios realizados puso de manifiesto que los pacientes realizaban aquellos ejercicios más fáciles o atractivos, descartando los más complejos, como el caso de las funciones ejecutivas que pocos pacientes completaron. Aunque otros autores⁴²¹ encontraron que la utilización autoadministrada del manual era igual de eficaz que la realización del mismo con un terapeuta dos veces por semana, estos mismos autores reconocen que una de las limitaciones de su estudio era que no podían controlar que la estimulación en casa se realizara de forma inadecuada y en ocasiones los días previos a la evaluación. Otros autores, al igual que nosotros, encontraron que la estimulación autoadministrada sólo con el manual no era suficiente⁴²⁴. En el caso de los pacientes más afectados, que presentaban más dificultades en el mantenimiento de la atención y en la comprensión de las tareas, no sólo les suponía más esfuerzo, sino que la realización del libro dependía completamente de que alguna persona les ayudase. Esto puede explicar por qué los pacientes cumplidores eran los pacientes con menos afectación cognitiva.

Nuestro principal objetivo era estudiar la efectividad de un programa de estimulación cognitiva autoadministrado en la recuperación funcional de pacientes con ictus. Nuestros resultados muestran que este material es utilizado sólo por pacientes con poca afectación cognitiva en el momento del alta, mayor

reserva cognitiva y menos depresión, pero además no muestran una mejora en su rendimiento frente al grupo control, algo que puede ser atribuido a la falta de eficacia de la repetición de tareas en la mejora de la función o a la inadecuada estimulación sin una supervisión.

Objetivo 2: Papel modulador de otras variables

Nuestro segundo objetivo era analizar el potencial papel modulador de determinadas variables que se han asociado con la plasticidad cerebral y la neurorrehabilitación en el pronóstico funcional del paciente.

En los tres primeros meses tras el ictus es cuando se produce la recuperación más rápida y cuando los mecanismos de plasticidad comienzan a mediar por la recuperación de los daños. En nuestra muestra los factores que más determinan un buen pronóstico funcional en este periodo de tiempo son algunos de los factores más citados en la literatura a este respecto como el volumen⁴⁶²⁻⁴⁶⁴ y la gravedad de la lesión⁴⁶⁵⁻⁴⁶⁶. La edad⁴⁶⁶⁻⁴⁶⁷ y la reserva cognitiva muestran una relación inversa (mayor edad peor pronóstico) y directa (mayor reserva mejor pronóstico), respectivamente, con el pronóstico funcional, pero en este caso las diferencias no alcanzan significación estadística ($p=,058$ en ambos casos). El análisis de los datos ajustado por todas las variables mencionadas muestra que la variable más relevante es la gravedad de la lesión (evaluada mediante el NIHSS).

Al año, de nuevo vuelve a aparecer la gravedad de la lesión como variable destacable, pero aparte de ella, sólo el buen estado funcional al alta y las actividades de la vida diaria parecen estar relacionadas con el buen pronóstico. Las actividades de la vida diaria no podemos interpretarlas como una variable predictiva, ya que el estado funcional del paciente es el que determina las actividades que puede o no puede hacer. Por otro lado, las actividades más relacionadas con aspectos sociales, ejercicio físico o procesos cognitivos que se recogían en el test de reserva cognitiva y que en nuestra hipótesis postulábamos que podían favorecer la recuperación del paciente, no muestran un efecto significativo al año. Creemos que esto puede ser debido al

tamaño de la muestra y a que era tan homogénea en cuanto a las características de los pacientes que apenas existe variabilidad en cuanto al grado de su reserva cognitiva, que se sitúa en un nivel bajo. En estudios realizados con personas ancianas y en pacientes con enfermedad de Alzheimer se ha informado que los pacientes con mayor reserva cognitiva (nivel educativo, CI, ocupación), tenían una mayor lesión y menor flujo sanguíneo cerebral a pesar de presentar la misma gravedad clínica que los pacientes con menos reserva¹¹⁹⁻¹²³. En el caso del ictus otros autores habían encontrado una relación entre una baja reserva cognitiva y un peor pronóstico funcional al alta¹⁰⁶ pero no se había valorado en el pronóstico funcional a los 3 meses. Consideramos que para ver el efecto de los años de escolarización y de la reserva cognitiva necesitaríamos que hubiera una mayor variabilidad a este respecto entre los pacientes a nivel basal.

Aparte de las variables que podemos encontrar relacionadas con un mejor pronóstico funcional, también quisimos saber si algún marcador conocido de plasticidad se encontraba asociado con el pronóstico cognitivo y funcional tras el ictus. Para ello elegimos el BDNF. Estudios experimentales realizados en patología isquémica han demostrado que la administración exógena de BDNF o la regulación de su expresión génica ejerce un efecto beneficioso al encontrarse que los niveles elevados de este factor neurotrófico disminuyen la apoptosis en el área de penumbra y aumentan la proliferación celular en la zona subventricular¹⁷⁸⁻¹⁷⁹. En pacientes con hemorragias subaracnoideas se vio que aquellos que presentaban la variante del polimorfismo VAL66MET¹⁷⁷, se recuperaban peor desde el punto de vista cognitivo. En nuestro caso no hemos encontrado ninguna relación entre los niveles de BDNF, tanto al alta como a los 3 meses, y el pronóstico funcional. En nuestro caso sólo hemos analizado un marcador molecular y la muestra es relativamente pequeña, con lo que no podemos descartar que el BDNF tenga una asociación con el pronóstico funcional en muestras de pacientes más grandes, o que existan otros marcadores implicados en la neuroreparación y la plasticidad neuronal, como la dopamina u otros factores de angiogénesis. Además, aparte del efecto positivo que produce la plasticidad cerebral, tras el ictus se ponen en marcha

otros fenómenos que pueden influir negativamente en la recuperación funcional y cognitiva del paciente, como el estrés oxidativo, y que en nuestro caso no han sido valorados.

LIMITACIONES Y PROPUESTAS DE FUTURO

En nuestro estudio hemos encontrado una serie de limitaciones, la más importante derivada del tamaño de la muestra. Aunque la mayoría de los estudios de rehabilitación neuropsicológica se han realizado con un número similar o incluso inferior de pacientes, consideramos que para valorar el papel de los marcadores moleculares en la recuperación del ictus el número de pacientes incluidos en este estudio es bajo, y que futuros estudios deberían incluir muestras más amplias,.

Una segunda limitación viene derivada de la selección de los pacientes. Al excluir a los pacientes con afasia, hecho imprescindible para realizar una correcta evaluación y para que pudieran usar el cuaderno de estimulación, estamos realizando un sesgo de selección que nos impide conocer si la estimulación cognitiva ejercería un papel importante en este tipo de pacientes, lo que hace que nuestros resultados no se puedan generalizar a toda la población de pacientes con ictus.

Otra limitación que nos parece relevante señalar es que el tiempo que teníamos para la formación de los cuidadores para la utilización del libro era muy limitado, y aunque se diera toda la información por escrito, algunos de los cuidadores eran personas con poca formación o poco familiarizadas con este tipo de tareas. En el diseño del estudio se intentó que este apartado se pareciera lo más posible a la práctica clínica habitual, por lo que se intentó realizar la formación del cuidador en una sola visita, entendiendo que ésta sería suficiente. Sin embargo, a la vista de los resultados, hubiera sido importante realizar un pequeño curso para familiares con varias sesiones de formación específica. Este aspecto aumentaría el grado de implicación de los cuidadores para que realmente pudieran actuar como co-terapeutas al saber manejar el

material que se les presentaba. Este es un punto importante, ya que al final el apoyo que tuvo el paciente dependió prácticamente de las capacidades del cuidador para utilizar adecuadamente el libro de estimulación.

Por último, nos gustaría señalar como limitación en el diseño del estudio, el no haber incluido algún cuestionario de satisfacción con el libro, ya que aunque se preguntó a los pacientes de forma informal, no se recogió dicha información de forma sistemática. El hecho de que un paciente considere que el libro le ha sido útil, puede ayudarle a llevar mejor su enfermedad y a tener conciencia de la misma para que le interfiera lo menos posible en la vida diaria, aunque directamente no se observe una mejoría en los test cognitivos.

En nuestro estudio hemos encontrado que la auto-administración de un libro de estimulación cognitiva no es efectiva en la recuperación funcional de los pacientes con ictus, pero faltan algunas preguntas sin responder que podrían ser resueltas con la realización de nuevos estudios. Un aspecto importante sería conocer si el realizar cursos de formación para familiares como co-terapeutas implicaría una mejor adherencia al tratamiento y una mejor recuperación funcional. Debido a las características de nuestra población, la mayoría de entorno rural, sigue siendo difícil realizar un tratamiento presencial con sesiones semanales, sin embargo, el seguimiento del paciente alternando sesiones presenciales con visitas telefónicas o con nuevas tecnologías (videoconferencias, etc.) permitiría no sólo mejorar la adherencia sino también poder realizar la rehabilitación más personalizada, y añadir otros modelos teóricos, como el uso de estrategias compensatorias. Otro aspecto que sería importante controlar es el de la depresión, haciendo un seguimiento más estricto para su detección, y un tratamiento más específico no solo desde el punto de vista farmacológico, para valorar si realmente el control adecuado de la depresión influye en el pronóstico de los pacientes. Finalmente, sería importante realizar nuevos estudios con un mayor número de pacientes, analizando diferentes

marcadores moleculares implicados en la regeneración y plasticidad neuronal, para ver si realmente los procesos de neurorreparación participan en la recuperación cognitiva de los pacientes con ictus.

INTRODUCCIÓN
JUSTIFICACIÓN
OBJETIVOS E HIPÓTESIS
PACIENTES Y MÉTODOS
RESULTADOS
DISCUSIÓN
CONCLUSIONES
BIBLIOGRAFÍA
ANEXOS

CONCLUSIONES

1. En nuestro estudio hemos encontrado que la rehabilitación de las funciones cognitivas mediante cuadernos de estimulación autoadministrados no mejora el rendimiento cognitivo del paciente con ictus isquémico ni su pronóstico funcional.
2. La presencia de depresión disminuye el grado de cumplimiento de los cuadernos de estimulación autoadministrada en pacientes con ictus isquémico.
3. La afectación cognitiva moderada/grave en el momento del alta hospitalaria disminuye el grado de cumplimiento de los cuadernos de estimulación autoadministrada en pacientes con ictus isquémico.
4. La gravedad inicial del ictus es la única variable asociada de forma independiente al pronóstico funcional a los 3 meses y al año, siendo la edad avanzada y el volumen de la lesión variables asociadas.
5. La reserva cognitiva del paciente previa al ictus no influye en el pronóstico funcional a los 3 meses ni al año.
6. Los niveles de BDNF al alta no predicen el pronóstico funcional a los 3 meses y al año de los pacientes con ictus isquémico.
7. Los niveles de BDNF a los 3 meses no predicen el pronóstico funcional al año de los pacientes con ictus isquémico.
8. No hemos encontrado una asociación entre los niveles de BDNF que presentaban los pacientes al alta y el pronóstico funcional del paciente a los 3 meses o el año. Así como los niveles de BDNF a los 3 meses y el pronóstico funcional al año.

INTRODUCCIÓN
JUSTIFICACIÓN
OBJETIVOS E HIPÓTESIS
PACIENTES Y MÉTODOS
RESULTADOS
DISCUSIÓN
CONCLUSIONES
BIBLIOGRAFÍA
ANEXOS

BIBLIOGRAFIA

1. WHO. *The european health report 2002*. Denmark: WHO regional publication; 2002.
2. Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la causa de muerte. <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417&file=inebase&L=0>. 2009
3. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. Toast. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41
4. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337:1521-1526
5. Kase CS, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Kannel WB, Beiser A, D'Agostino RB. Intellectual decline after stroke: The framingham study. *Stroke*. 1998;29:805-812
6. Tatemichi TK, Desmond DW, Stern Y, Paik M, Sano M, Bagiella E. Cognitive impairment after stroke: Frequency, patterns, and relationship to functional abilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:202-207
7. Garrett KD, Browndyke JN, Whelihan W, Paul RH, DiCarlo M, Moser DJ, Cohen RA, Ott BR. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment--no dementia: Comparisons to patients at risk for cerebrovascular disease and vascular dementia. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19:745-757
8. Looi JC, Sachdev PS. Differentiation of vascular dementia from ad on neuropsychological tests. *Neurology*. 1999;53:670-678
9. Desmond DW. The neuropsychology of vascular cognitive impairment: Is there a specific cognitive deficit? *J Neurol Sci*. 2004;226:3-7
10. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, Lorentz L, Looi JC, Wen W, Zagami AS. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and tia patients. *Neurology*. 2004;62:912-919
11. Wentzel C, Rockwood K, MacKnight C, Hachinski V, Hogan DB, Feldman H, Ostbye T, Wolfson C, Gauthier S, Verreault R, McDowell I. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology*. 2001;57:714-716
12. Nyenhuis DL, Gorelick PB, Geenen EJ, Smith CA, Gencheva E, Freels S, deToledo-Morrell L. The pattern of neuropsychological deficits in vascular cognitive impairment--no dementia (vascular cind). *Clin Neuropsychol*. 2004;18:41-49
13. Bogousslavsky J, Regli F. Anterior cerebral artery territory infarction in the lausanne stroke registry. Clinical and etiologic patterns. *Arch Neurol*. 1990;47:144-150
14. Kumral E, Bayulkem G, Evyapan D, Yunten N. Spectrum of anterior cerebral artery territory infarction: Clinical and mri findings. *Eur J Neurol*. 2002;9:615-624
15. Boccardi E, Della Sala S, Motto C, Spinnler H. Utilisation behaviour consequent to bilateral sma softening. *Cortex*. 2002;38:289-308
16. Damasio AR, Geschwind N. Anatomical localization in clinical neuropsychology. In: Fredericks JAM, ed. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: Elsevier; 1985:7-22
17. Gerstmann J. Syndrome of finger agnosia, disorientation for right and left, agraphia and acalculia. *Archives of Neurology and Psychiatry*. 1940;44:398-408

18. Roeltgen DP, Sevush S, Heilman KM. Pure gerstmann's syndrome from a focal lesion. *Arch Neurol.* 1983;40:46-47
19. Hier DB, Mondlock J, Caplan LR. Recovery of behavioral abnormalities after right hemisphere stroke. *Neurology.* 1983;33:345-350
20. Caplan LR, Kelly M, Kase CS, Hier DB, White JL, Tatemichi T, Mohr J, Price T, Wolf P. Infarcts of the inferior division of the right middle cerebral artery: Mirror image of wernicke's aphasia. *Neurology.* 1986;36:1015-1020
21. Junque C, Vendrell P. Examen neuropsicológico. In: Martí-Vilalta E, ed. *Enfermedades vasculares cerebrales.* Barcelona: Prous science, S.A.; 2004:149-162
22. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain.* 1998;121 (Pt 4):561-579
23. Paulus KS, Magnano I, Conti M, Galistu P, D'Onofrio M, Satta W, Aiello I. Pure post-stroke cerebellar cognitive affective syndrome: A case report. *Neurol Sci.* 2004;25:220-224
24. Exner C, Weniger G, Irle E. Implicit and explicit memory after focal thalamic lesions. *Neurology.* 2001;57:2054-2063
25. Radanovic M, Scaff M. Speech and language disturbances due to subcortical lesions. *Brain Lang.* 2003;84:337-352
26. Meyer JS, Shirai T, Akiyama H. Neuroimaging for differentiating vascular from alzheimer's dementias. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1996;8:1-10
27. Reed BR, Eberling JL, Mungas D, Weiner M, Kramer JH, Jagust WJ. Effects of white matter lesions and lacunes on cortical function. *Arch Neurol.* 2004;61:1545-1550
28. Wen HM, Mok VC, Fan YH, Lam WW, Tang WK, Wong A, Huang RX, Wong KS. Effect of white matter changes on cognitive impairment in patients with lacunar infarcts. *Stroke.* 2004;35:1826-1830
29. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol.* 1993;50:873-880
30. Kramer JH, Reed BR, Mungas D, Weiner MW, Chui HC. Executive dysfunction in subcortical ischaemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72:217-220
31. Tatemichi TK, Desmond DW, Mayeux R, Paik M, Stern Y, Sano M, Remien RH, Williams JB, Mohr JP, Hauser WA, et al. Dementia after stroke: Baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology.* 1992;42:1185-1193
32. Benke T, Delazer M, Bartha L, Auer A. Basal ganglia lesions and the theory of fronto-subcortical loops: Neuropsychological findings in two patients with left caudate lesions. *Neurocase.* 2003;9:70-85
33. Maia LF, Vasconcelos C, Seixas S, Magalhaes R, Correia M. Lobar brain hemorrhages and white matter changes: Clinical, radiological and laboratorial profiles. *Cerebrovasc Dis.* 2006;22:155-161
34. Pfeifer LA, White LR, Ross GW, Petrovitch H, Launer LJ. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive function: The haas autopsy study. *Neurology.* 2002;58:1629-1634
35. Greenberg SM, Gurol ME, Rosand J, Smith EE. Amyloid angiopathy-related vascular cognitive impairment. *Stroke.* 2004;35:2616-2619

36. Smith EE, Gurol ME, Eng JA, Engel CR, Nguyen TN, Rosand J, Greenberg SM. White matter lesions, cognition, and recurrent hemorrhage in lobar intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2004;63:1606-1612
37. Babikian V, Ropper AH. Binswanger's disease: A review. *Stroke*. 1987;18:2-12
38. Desmond DW. Vascular dementia: A construct in evolution. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1996;8:296-325
39. McPherson SE, Cummings JL. Neuropsychological aspects of vascular dementia. *Brain Cogn*. 1996;31:269-282
40. Fisher CM. Binswanger's encephalopathy: A review. *J Neurol*. 1989;236:65-79
41. Roman GC. Senile dementia of the binswanger type. A vascular form of dementia in the elderly. *JAMA*. 1987;258:1782-1788
42. Boone KB, Miller BL, Lesser IM, Mehninger CM, Hill-Gutierrez E, Goldberg MA, Berman NG. Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects. A threshold effect. *Arch Neurol*. 1992;49:549-554
43. Kertesz A, Clydesdale S. Neuropsychological deficits in vascular dementia vs alzheimer's disease. Frontal lobe deficits prominent in vascular dementia. *Arch Neurol*. 1994;51:1226-1231
44. Amberla K, Waljas M, Tuominen S, Almkvist O, Poyhonen M, Tuisku S, Kalimo H, Viitanen M. Insidious cognitive decline in cadasil. *Stroke*. 2004;35:1598-1602
45. Taillia H, Chabriat H, Kurtz A, Verin M, Levy C, Vahedi K, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Cognitive alterations in non-demented cadasil patients. *Cerebrovasc Dis*. 1998;8:97-101
46. Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, Joutel A, Nibbio A, Nagy TG, Krebs MO, Julien J, Dubois B, Ducrocq X, et al. Clinical spectrum of cadasil: A study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet*. 1995;346:934-939
47. Charlton RA, Morris RG, Nitkunan A, Markus HS. The cognitive profiles of cadasil and sporadic small vessel disease. *Neurology*. 2006;66:1523-1526
48. Ferrer I. Cognitive impairment of vascular origin: Neuropathology of cognitive impairment of vascular origin. *J Neurol Sci*. 2010;299:139-149
49. Nys GM, van Zandvoort MJ, van der Worp HB, de Haan EH, de Kort PL, Jansen BP, Kappelle LJ. Early cognitive impairment predicts long-term depressive symptoms and quality of life after stroke. *J Neurol Sci*. 2006;247:149-156
50. Barba R, Martínez-Espinosa S, Rodríguez-García E, Pondal M, Vivancos J, Del Ser T. Poststroke dementia : Clinical features and risk factors. *Stroke*. 2000;31:1494-1501
51. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Ylikoski R, Hietanen M, Vataja R, Kaste M. Clinical determinants of poststroke dementia. *Stroke*. 1998;29:75-81
52. Henon H, Durieu I, Guerouaou D, Lebert F, Pasquier F, Leys D. Poststroke dementia: Incidence and relationship to prestroke cognitive decline. *Neurology*. 2001;57:1216-1222
53. Inzitari D, Di Carlo A, Pracucci G, Lamassa M, Vanni P, Romanelli M, Spolveri S, Adriani P, Meucci I, Landini G, Ghetti A. Incidence and determinants of poststroke dementia as defined by an informant interview method in a hospital-based stroke registry. *Stroke*. 1998;29:2087-2093

54. Kokmen E, Whisnant JP, O'Fallon WM, Chu CP, Beard CM. Dementia after ischemic stroke: A population-based study in rochester, minnesota (1960-1984). *Neurology*. 1996;46:154-159
55. Gorelick PB, Brody J, Cohen D, Freels S, Levy P, Dollear W, Forman H, Harris Y. Risk factors for dementia associated with multiple cerebral infarcts. A case-control analysis in predominantly african-american hospital-based patients. *Arch Neurol*. 1993;50:714-720
56. Corsari B, Manara O, Agostinis C, Camerlingo M, Casto L, Galavotti B, Partziguian T, Servalli MC, Cesana B, Belloni G, Mamoli A. Dementia after first stroke. *Stroke*. 1996;27:1205-1210
57. Breteler MM, Claus JJ, Grobbee DE, Hofman A. Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: The rotterdam study. *BMJ*. 1994;308:1604-1608
58. Nys GM, van Zandvoort MJ, de Kort PL, Jansen BP, de Haan EH, Kappelle LJ. Cognitive disorders in acute stroke: Prevalence and clinical determinants. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:408-416
59. Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, Paik MC, Stern Y, Tatemichi TK. Risk factors for incident dementia after stroke. Role of hypoxic and ischemic disorders. *Stroke*. 1996;27:1283-1289
60. Loeb C, Gandolfo C, Croce R, Conti M. Dementia associated with lacunar infarction. *Stroke*. 1992;23:1225-1229
61. Verdelho A, Madureira S, Moleiro C, Ferro JM, Santos CO, Erkinjuntti T, Pantoni L, Fazekas F, Visser M, Waldemar G, Wallin A, Hennerici M, Inzitari D. White matter changes and diabetes predict cognitive decline in the elderly: The ladis study. *Neurology*. 2010;75:160-167
62. Korczyn AD, Vakhapova V. Is vascular cognitive impairment a useful concept? *J Neurol Sci*. 2010
63. Pelissier J. The management of stroke patients. Conference of experts with a public hearing. Mulhouse (france), 22 october 2008. *Ann Phys Rehabil Med*. 2010;53:124-147
64. Almborg AH, Ulander K, Thulin A, Berg S. Discharged after stroke - important factors for health-related quality of life. *J Clin Nurs*. 2010;19:2196-2206
65. Stephens MA, Kinney JM, Norris VK, Ritchie SW. Social networks as assets and liabilities in recovery from stroke by geriatric patients. *Psychol Aging*. 1987;2:125-129
66. Norris VK, Stephens MA, Kinney JM. The impact of family interactions on recovery from stroke: Help or hindrance? *Gerontologist*. 1990;30:535-542
67. Barrera M. A method for the assessment of social support networks in community survey research. . *Connections*. 1980;3:8-13
68. Glymour MM, Weuve J, Fay ME, Glass T, Berkman LF. Social ties and cognitive recovery after stroke: Does social integration promote cognitive resilience? *Neuroepidemiology*. 2008;31:10-20
69. Angel L, Fay S, Bouazzaoui B, Baudouin A, Isingrini M. Protective role of educational level on episodic memory aging: An event-related potential study. *Brain Cogn*. 2010
70. Bowirrat A, Friedland RP, Farrer L, Baldwin C, Korczyn A. Genetic and environmental risk factors for alzheimer's disease in israeli arabs. *J Mol Neurosci*. 2002;19:239-245

71. Haan MN, Mungas DM, Gonzalez HM, Ortiz TA, Acharya A, Jagust WJ. Prevalence of dementia in older latinos: The influence of type 2 diabetes mellitus, stroke and genetic factors. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:169-177
72. Friedland RP. Epidemiology, education, and the ecology of alzheimer's disease. *Neurology.* 1993;43:246-249
73. Katzman R. Education and the prevalence of dementia and alzheimer's disease. *Neurology.* 1993;43:13-20
74. Caamaño-Isorna F, Corral M, Montes-Martínez A, Takkouche B. Education and dementia: A meta-analytic study. *Neuroepidemiology.* 2006;26:226-232
75. Snowdon DA. Aging and alzheimer's disease: Lessons from the nun study. *Gerontologist.* 1997;37:150-156
76. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of alzheimer disease. The nun study. *JAMA.* 1997;277:813-817
77. Snowdon DA, Kemper SJ, Mortimer JA, Greiner LH, Wekstein DR, Markesbery WR. Linguistic ability in early life and cognitive function and alzheimer's disease in late life. Findings from the nun study. *JAMA.* 1996;275:528-532
78. Mortimer JA, Snowdon DA, Markesbery WR. Brain reserve and risk of dementia: Findings from the nun study. In: Stern Y, ed. *Cognitive reserve. Theory and applications.* New York. London: Taylor and Francis Group; 2007:237-250
79. Mortimer JA. Brain reserve and the clinical expression of alzheimer's disease. *Geriatrics.* 1997;52 Suppl 2:S50-53
80. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Mendes de Leon CF, Arnold SE, Barnes LL, Bienias JL. Education modifies the relation of ad pathology to level of cognitive function in older persons. *Neurology.* 2003;60:1909-1915
81. Dufouil C, Alperovitch A, Tzourio C. Influence of education on the relationship between white matter lesions and cognition. *Neurology.* 2003;60:831-836
82. Elkins JS, Longstreth WT, Jr., Manolio TA, Newman AB, Bhadelia RA, Johnston SC. Education and the cognitive decline associated with mri-defined brain infarct. *Neurology.* 2006;67:435-440
83. Chandra V, Pandav R, Dodge HH, Johnston JM, Belle SH, DeKosky ST, Ganguli M. Incidence of alzheimer's disease in a rural community in india: The indo-us study. *Neurology.* 2001;57:985-989
84. Hendrie HC. Exploration of environmental and genetic risk factors for alzheimer's disease: The value of cross cultural studies. *Current Directions in Psychological Science.* 2001;10:98-101
85. Manly JJ, Schupf N, Tang MX, Weiss CC, Stern Y. Literacy and cognitive decline among ethnically diverse elders. In: Stern Y, ed. *Cognitive reserve. Theory and applications.* New York. London: Taylor and Francis Group; 2007:219-235
86. Hillman CH, Snook EM, Jerome GJ. Acute cardiovascular exercise and executive control function. *Int J Psychophysiol.* 2003;48:307-314
87. Kamijo K, Nishihira Y, Higashiura T, Kuroiwa K. The interactive effect of exercise intensity and task difficulty on human cognitive processing. *Int J Psychophysiol.* 2007;65:114-121

88. Kamijo K, Hayashi Y, Sakai T, Yahiro T, Tanaka K, Nishihira Y. Acute effects of aerobic exercise on cognitive function in older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2009;64:356-363
89. Winter B, Breitenstein C, Mooren FC, Voelker K, Fobker M, Lechtermann A, Krueger K, Fromme A, Korsukewitz C, Floel A, Knecht S. High impact running improves learning. *Neurobiol Learn Mem.* 2007;87:597-609
90. Ferris LT, Williams JS, Shen CL. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39:728-734
91. Rhyu IJ, Bytheway JA, Kohler SJ, Lange H, Lee KJ, Boklewski J, McCormick K, Williams NI, Stanton GB, Greenough WT, Cameron JL. Effects of aerobic exercise training on cognitive function and cortical vascularity in monkeys. *Neuroscience.* 2010;167:1239-1248
92. Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, McKhann GM, Sloan R, Gage FH, Brown TR, Small SA. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:5638-5643
93. Eadie BD, Redila VA, Christie BR. Voluntary exercise alters the cytoarchitecture of the adult dentate gyrus by increasing cellular proliferation, dendritic complexity, and spine density. *J Comp Neurol.* 2005;486:39-47
94. Stranahan AM, Khalil D, Gould E. Running induces widespread structural alterations in the hippocampus and entorhinal cortex. *Hippocampus.* 2007;17:1017-1022
95. van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci.* 2005;25:8680-8685
96. Middleton LE, Barnes DE, Lui LY, Yaffe K. Physical activity over the life course and its association with cognitive performance and impairment in old age. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:1322-1326
97. Dik M, Deeg DJ, Visser M, Jonker C. Early life physical activity and cognition at old age. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2003;25:643-653
98. Kramer AF, Erickson KI. Capitalizing on cortical plasticity: Influence of physical activity on cognition and brain function. *Trends Cogn Sci.* 2007;11:342-348
99. Abbott RD, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA.* 2004;292:1447-1453
100. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol.* 2001;58:498-504
101. van Gelder BM, Tijhuis MA, Kalmijn S, Giampaoli S, Nissinen A, Kromhout D. Physical activity in relation to cognitive decline in elderly men: The fine study. *Neurology.* 2004;63:2316-2321
102. Weuve J, Kang JH, Manson JE, Breteler MM, Ware JH, Grodstein F. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA.* 2004;292:1454-1461
103. Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: Women who walk. *Arch Intern Med.* 2001;161:1703-1708
104. Voss MW, Prakash RS, Erickson KI, Basak C, Chaddock L, Kim JS, Alves H, Heo S, Szabo AN, White SM, Wojcicki TR, Mailey EL, Gothe N, Olson EA, McAuley E, Kramer AF.

- Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. *Front Aging Neurosci.* 2010;2:32
105. Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, Webb AG, Cohen NJ, McAuley E, Kramer AF. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003;58:176-180
 106. Kulzer AM, Scolari CC, Gus M. Relationship between usual physical, cognitive and social activities and functional recovery at hospital discharge after acute stroke. *J Rehabil Med.* 2008;40:195-199
 107. Endres M, Gertz K, Lindauer U, Katchanov J, Schultze J, Schrock H, Nickenig G, Kuschinsky W, Dirnagl U, Laufs U. Mechanisms of stroke protection by physical activity. *Ann Neurol.* 2003;54:582-590
 108. Gertz K, Priller J, Kronenberg G, Fink KB, Winter B, Schrock H, Ji S, Milosevic M, Harms C, Bohm M, Dirnagl U, Laufs U, Endres M. Physical activity improves long-term stroke outcome via endothelial nitric oxide synthase-dependent augmentation of neovascularization and cerebral blood flow. *Circ Res.* 2006;99:1132-1140
 109. Bragoni M, Caltagirone C, Troisi E, Matteis M, Vernieri F, Silvestrini M. Correlation of cerebral hemodynamic changes during mental activity and recovery after stroke. *Neurology.* 2000;55:35-40
 110. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia.* 2009;47:2015-2028
 111. Valenzuela MJ. Brain reserve and the prevention of dementia. *Curr Opin Psychiatry.* 2008;21:296-302
 112. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002;8:448-460
 113. Steffener J, Stern Y. Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822:467-473
 114. McDaniel MA. Big-brained people are smarter: A meta-analysis of the relationship between in vivo brain volume and intelligence. *Intelligence.* 2005;33:337-346
 115. Brown J, Cooper-Kuhn CM, Kempermann G, Van Praag H, Winkler J, Gage FH, Kuhn HG. Enriched environment and physical activity stimulate hippocampal but not olfactory bulb neurogenesis. *Eur J Neurosci.* 2003;17:2042-2046
 116. Cabeza R. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: The Harold model. *Psychol Aging.* 2002;17:85-100
 117. Zarahn E, Rakitin B, Abela D, Flynn J, Stern Y. Age-related changes in brain activation during a delayed item recognition task. *Neurobiol Aging.* 2007;28:784-798
 118. Steffener J, Brickman AM, Rakitin BC, Gazes Y, Stern Y. The impact of age-related changes on working memory functional activity. *Brain Imaging Behav.* 2009;3:142-153
 119. Stern Y. Imaging cognitive reserve. In: Stern Y, ed. *Cognitive reserve.* New York and London: Taylor and Francis; 2007:252-263
 120. Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, Mayeux R. Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1992;32:371-375
 121. Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, Stricks L, Link B, Lennon MC, Mayeux R. Relationship between lifetime occupation and parietal flow: Implications for a reserve against Alzheimer's disease pathology. *Neurology.* 1995;45:55-60

122. Alexander GE, Furey ML, Grady CL, Pietrini P, Brady DR, Mentis MJ, Schapiro MB. Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in alzheimer's disease: Implications for the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry*. 1997;154:165-172
123. Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE, Habeck CG, Hilton J, Flynn J, Marder KS, Bell KL, Sackeim HA, Van Heertum RL, Moeller JR, Stern Y. Association of life activities with cerebral blood flow in alzheimer disease: Implications for the cognitive reserve hypothesis. *Arch Neurol*. 2003;60:359-365
124. Cramer SC, Chopp M. Recovery recapitulates ontogeny. *Trends Neurosci*. 2000;23:265-271
125. Hurtado O, Pradillo JM, Alonso-Escolano D, Lorenzo P, Sobrino T, Castillo J, Lizasoain I, Moro MA. Neurorepair versus neuroprotection in stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21 Suppl 2:54-63
126. Calabresi P, Centonze D, Pisani A, Cupini L, Bernardi G. Synaptic plasticity in the ischaemic brain. *Lancet Neurol*. 2003;2:622-629
127. Lichtenwalner RJ, Parent JM. Adult neurogenesis and the ischemic forebrain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26:1-20
128. Ramón y Cajal S. Estructura de los centros nerviosos de las aves. *Rev Trimest Histol Norm Pat*. 1888;1:1-10
129. Berlucchi G. The origin of the term plasticity in the neurosciences: Ernesto Lugaro and chemical synaptic transmission. *J Hist Neurosci*. 2002;11:305-309
130. Hebb DO. The effects of early experience on problem solving at maturity. *Am Psychol*. 1947;2:737-745
131. Kwakkel G, Kollen B, Lindeman E. Understanding the pattern of functional recovery after stroke: Facts and theories. *Restor Neurol Neurosci*. 2004;22:281-299
132. Cooke SF, Bliss TV. Plasticity in the human central nervous system. *Brain*. 2006;129:1659-1673
133. Carmichael ST. Plasticity of cortical projections after stroke. *Neuroscientist*. 2003;9:64-75
134. Hsu KS, Huang CC. Characterization of the anoxia-induced long-term synaptic potentiation in area ca1 of the rat hippocampus. *Br J Pharmacol*. 1997;122:671-681
135. Javaherian A, Cline HT. Coordinated motor neuron axon growth and neuromuscular synaptogenesis are promoted by cpg15 in vivo. *Neuron*. 2005;45:505-512
136. Carmichael ST. Cellular and molecular mechanisms of neural repair after stroke: Making waves. *Ann Neurol*. 2006;59:735-742
137. Carulli D, Buffo A, Strata P. Reparative mechanisms in the cerebellar cortex. *Prog Neurobiol*. 2004;72:373-398
138. Carmichael ST. Gene expression changes after focal stroke, traumatic brain and spinal cord injuries. *Curr Opin Neurol*. 2003;16:699-704
139. Carmichael ST, Archibeque I, Luke L, Nolan T, Momiy J, Li S. Growth-associated gene expression after stroke: Evidence for a growth-promoting region in peri-infarct cortex. *Exp Neurol*. 2005;193:291-311
140. Harris KM. Structure, development, and plasticity of dendritic spines. *Curr Opin Neurobiol*. 1999;9:343-348

141. Nimchinsky EA, Sabatini BL, Svoboda K. Structure and function of dendritic spines. *Annu Rev Physiol.* 2002;64:313-353
142. Peters A, Kaiserman-Abramof IR. The small pyramidal neuron of the rat cerebral cortex. The perikaryon, dendrites and spines. *Am J Anat.* 1970;127:321-355
143. Fischer M, Kaech S, Knutti D, Matus A. Rapid actin-based plasticity in dendritic spines. *Neuron.* 1998;20:847-854
144. Parnass Z, Tashiro A, Yuste R. Analysis of spine morphological plasticity in developing hippocampal pyramidal neurons. *Hippocampus.* 2000;10:561-568
145. Majewska A, Brown E, Ross J, Yuste R. Mechanisms of calcium decay kinetics in hippocampal spines: Role of spine calcium pumps and calcium diffusion through the spine neck in biochemical compartmentalization. *J Neurosci.* 2000;20:1722-1734
146. Yuste R, Majewska A, Holthoff K. From form to function: Calcium compartmentalization in dendritic spines. *Nat Neurosci.* 2000;3:653-659
147. Johansson BB, Belichenko PV. Neuronal plasticity and dendritic spines: Effect of environmental enrichment on intact and postischemic rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002;22:89-96
148. Zhang S, Boyd J, Delaney K, Murphy TH. Rapid reversible changes in dendritic spine structure in vivo gated by the degree of ischemia. *J Neurosci.* 2005;25:5333-5338
149. Ito U, Kuroiwa T, Nagasao J, Kawakami E, Oyanagi K. Temporal profiles of axon terminals, synapses and spines in the ischemic penumbra of the cerebral cortex: Ultrastructure of neuronal remodeling. *Stroke.* 2006;37:2134-2139
150. Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, Palm K, Timmusk T. Dissecting the human bdnf locus: Bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics.* 2007;90:397-406
151. Ozcelik T, Rosenthal A, Francke U. Chromosomal mapping of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 genes in man and mouse. *Genomics.* 1991;10:569-575
152. Maisonpierre PC, Le Beau MM, Espinosa R, 3rd, Ip NY, Belluscio L, de la Monte SM, Squinto S, Furth ME, Yancopoulos GD. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: Gene structures, distributions, and chromosomal localizations. *Genomics.* 1991;10:558-568
153. Park HK, Chu K, Lee ST, Jung KH, Kim EH, Lee KB, Song YM, Jeong SW, Kim M, Roh JK. Granulocyte colony-stimulating factor induces sensorimotor recovery in intracerebral hemorrhage. *Brain Res.* 2005;1041:125-131
154. Patapoutian A, Reichardt LF. Trk receptors: Mediators of neurotrophin action. *Curr Opin Neurobiol.* 2001;11:272-280
155. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.* 2002;25:295-301
156. Ding Y, Li J, Luan X, Ding YH, Lai Q, Rafols JA, Phillis JW, Clark JC, Diaz FG. Exercise preconditioning reduces brain damage in ischemic rats that may be associated with regional angiogenesis and cellular overexpression of neurotrophin. *Neuroscience.* 2004;124:583-591
157. Neves-Pereira M, Cheung JK, Pasdar A, Zhang F, Breen G, Yates P, Sinclair M, Crombie C, Walker N, St Clair DM. Bdnf gene is a risk factor for schizophrenia in a scottish population. *Mol Psychiatry.* 2005;10:208-212

158. Sklar P, Gabriel SB, McInnis MG, Bennett P, Lim YM, Tsan G, Schaffner S, Kirov G, Jones I, Owen M, Craddock N, DePaulo JR, Lander ES. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: Bdnf is a potential risk locus. Brain-derived neurotrophic factor. *Mol Psychiatry*. 2002;7:579-593
159. Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, King N, Macciardi F, Kennedy JL. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: Evidence from a family-based association study. *Am J Hum Genet*. 2002;71:651-655
160. Berton O, McClung CA, Dileone RJ, Krishnan V, Renthal W, Russo SJ, Graham D, Tsankova NM, Bolanos CA, Rios M, Monteggia LM, Self DW, Nestler EJ. Essential role of bdnf in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science*. 2006;311:864-868
161. Hall D, Dhillia A, Charalambous A, Gogos JA, Karayiorgou M. Sequence variants of the brain-derived neurotrophic factor (bdnf) gene are strongly associated with obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet*. 2003;73:370-376
162. Govindarajan A, Rao BS, Nair D, Trinh M, Mawjee N, Tonegawa S, Chattarji S. Transgenic brain-derived neurotrophic factor expression causes both anxiogenic and antidepressant effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:13208-13213
163. Lyons WE, Mamounas LA, Ricaurte GA, Coppola V, Reid SW, Bora SH, Wihler C, Koliatsos VE, Tessarollo L. Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:15239-15244
164. Kerner SG, Liebl DJ, Parada LF. Bdnf regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *EMBO J*. 2000;19:1290-1300
165. Ribases M, Gratacos M, Armengol L, de Cid R, Badia A, Jimenez L, Solano R, Vallejo J, Fernandez F, Estivill X. Met66 in the brain-derived neurotrophic factor (bdnf) precursor is associated with anorexia nervosa restrictive type. *Mol Psychiatry*. 2003;8:745-751
166. Ribases M, Gratacos M, Fernandez-Aranda F, Bellodi L, Boni C, Anderluh M, Cavallini MC, Cellini E, Di Bella D, Erzegovesi S, Foulon C, Gabrovsek M, Gorwood P, Hebebrand J, Hinney A, Holliday J, Hu X, Karwautz A, Kipman A, Komel R, Nacmias B, Remschmidt H, Ricca V, Sorbi S, Wagner G, Treasure J, Collier DA, Estivill X. Association of bdnf with anorexia, bulimia and age of onset of weight loss in six european populations. *Hum Mol Genet*. 2004;13:1205-1212
167. Lu B, Gottschalk W. Modulation of hippocampal synaptic transmission and plasticity by neurotrophins. *Prog Brain Res*. 2000;128:231-241
168. Poo MM. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2:24-32
169. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR. The bdnf val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of bdnf and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003;112:257-269
170. Sen S, Nesse RM, Stoltenberg SF, Li S, Gleiberman L, Chakravarti A, Weder AB, Burmeister M. A bdnf coding variant is associated with the neo personality inventory domain neuroticism, a risk factor for depression. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:397-401
171. Egan MF, Weinberger DR, Lu B. Schizophrenia, iii: Brain-derived neurotrophic factor and genetic risk. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1242

172. Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kolachana BS, Straub RE, Egan MF, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *J Neurosci*. 2004;24:10099-10102
173. Baquet ZC, Gorski JA, Jones KR. Early striatal dendrite deficits followed by neuron loss with advanced age in the absence of anterograde cortical brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci*. 2004;24:4250-4258
174. Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, Kolachana BS, Callicott JH, Egan MF, Weinberger DR. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci*. 2003;23:6690-6694
175. Chen ZY, Patel PD, Sant G, Meng CX, Teng KK, Hempstead BL, Lee FS. Variant brain-derived neurotrophic factor (bDNF) (met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type bDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci*. 2004;24:4401-4411
176. Dempster E, Touloupoulou T, McDonald C, Bramon E, Walshe M, Filbey F, Wickham H, Sham PC, Murray RM, Collier DA. Association between bDNF val66 met genotype and episodic memory. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005;134B:73-75
177. Vilkkii J, Lappalainen J, Juvela S, Kanarek K, Hernesniemi JA, Siironen J. Relationship of the met allele of the brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism to memory after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2008;63:198-203; discussion 203
178. Li Y, Chen J, Chen XG, Wang L, Gautam SC, Xu YX, Katakowski M, Zhang LJ, Lu M, Janakiraman N, Chopp M. Human marrow stromal cell therapy for stroke in rat: Neurotrophins and functional recovery. *Neurology*. 2002;59:514-523
179. Kurozumi K, Nakamura K, Tamiya T, Kawano Y, Kobune M, Hirai S, Uchida H, Sasaki K, Ito Y, Kato K, Honmou O, Houkin K, Date I, Hamada H. BDNF gene-modified mesenchymal stem cells promote functional recovery and reduce infarct size in the rat middle cerebral artery occlusion model. *Mol Ther*. 2004;9:189-197
180. Molina-Luna K, Pekanovic A, Rohrich S, Hertler B, Schubring-Giese M, Rioult-Pedotti MS, Luft AR. Dopamine in motor cortex is necessary for skill learning and synaptic plasticity. *PLoS One*. 2009;4:e7082
181. Acler M, Fiaschi A, Manganotti P. Long-term levodopa administration in chronic stroke patients. A clinical and neurophysiologic single-blind placebo-controlled cross-over pilot study. *Restor Neurol Neurosci*. 2009;27:277-283
182. Cramer SC, Dobkin BH, Noser EA, Rodriguez RW, Enney LA. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of ropinirole in chronic stroke. *Stroke*. 2009;40:3034-3038
183. Floel A, Cohen LG. Recovery of function in humans: Cortical stimulation and pharmacological treatments after stroke. *Neurobiol Dis*. 2010;37:243-251
184. Owen AM, Roberts AC, Hodges JR, Summers BA, Polkey CE, Robbins TW. Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or parkinson's disease. *Brain*. 1993;116 (Pt 5):1159-1175

185. Backman L, Robins-Wahlin TB, Lundin A, Ginovart N, Farde L. Cognitive deficits in huntington's disease are predicted by dopaminergic pet markers and brain volumes. *Brain*. 1997;120 (Pt 12):2207-2217
186. Glickstein SB, Hof PR, Schmauss C. Mice lacking dopamine d2 and d3 receptors have spatial working memory deficits. *J Neurosci*. 2002;22:5619-5629
187. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR. Effect of comt val108/158 met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:6917-6922
188. Bilder RM, Volavka J, Czobor P, Malhotra AK, Kennedy JL, Ni X, Goldman RS, Hoptman MJ, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Kunz M, Chakos M, Cooper TB, Lieberman JA. Neurocognitive correlates of the comt val(158)met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2002;52:701-707
189. Mattay VS, Goldberg TE, Fera F, Hariri AR, Tessitore A, Egan MF, Kolachana B, Callicott JH, Weinberger DR. Catechol o-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:6186-6191
190. Backman L, Nyberg L, Lindenberger U, Li SC, Farde L. The correlative triad among aging, dopamine, and cognition: Current status and future prospects. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30:791-807
191. Gutierrez B, Bertranpetit J, Guillamat R, Valles V, Arranz MJ, Kerwin R, Fananas L. Association analysis of the catechol o-methyltransferase gene and bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry*. 1997;154:113-115
192. Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, Berman KF, Goldberg TE. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001;50:825-844
193. Goldberg TE, Egan MF, Gscheidle T, Coppola R, Weickert T, Kolachana BS, Goldman D, Weinberger DR. Executive subprocesses in working memory: Relationship to catechol-o-methyltransferase val158met genotype and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:889-896
194. Gallinat J, Bajbouj M, Sander T, Schlattmann P, Xu K, Ferro EF, Goldman D, Winterer G. Association of the g1947a comt (val(108/158)met) gene polymorphism with prefrontal p300 during information processing. *Biol Psychiatry*. 2003;54:40-48
195. de Frias CM, Marklund P, Eriksson E, Larsson A, Oman L, Annerbrink K, Backman L, Nilsson LG, Nyberg L. Influence of comt gene polymorphism on fmri-assessed sustained and transient activity during a working memory task. *J Cogn Neurosci*. 2010;22:1614-1622
196. Seniow J, Litwin M, Litwin T, Lesniak M, Czlonkowska A. New approach to the rehabilitation of post-stroke focal cognitive syndrome: Effect of levodopa combined with speech and language therapy on functional recovery from aphasia. *J Neurol Sci*. 2009;283:214-218
197. Albert ML, Bachman DL, Morgan A, Helm-Estabrooks N. Pharmacotherapy for aphasia. *Neurology*. 1988;38:877-879
198. Gold M, VanDam D, Silliman ER. An open-label trial of bromocriptine in nonfluent aphasia: A qualitative analysis of word storage and retrieval. *Brain Lang*. 2000;74:141-156

199. Bragoni M, Altieri M, Di Piero V, Padovani A, Mostardini C, Lenzi GL. Bromocriptine and speech therapy in non-fluent chronic aphasia after stroke. *Neurol Sci.* 2000;21:19-22
200. Gupta SR, Mlcoch AG. Bromocriptine treatment of nonfluent aphasia. *Arch Phys Med Rehabil.* 1992;73:373-376
201. Sabe L, Leiguarda R, Starkstein SE. An open-label trial of bromocriptine in nonfluent aphasia. *Neurology.* 1992;42:1637-1638
202. Gupta SR, Mlcoch AG, Scolaro C, Moritz T. Bromocriptine treatment of nonfluent aphasia. *Neurology.* 1995;45:2170-2173
203. Sabe L, Salvarezza F, García Cuerva A, Leiguarda R, Starkstein S. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of bromocriptine in nonfluent aphasia. *Neurology.* 1995;45:2272-2274
204. Ozeren A, Sarica Y, Mavi H, Demirkiran M. Bromocriptine is ineffective in the treatment of chronic nonfluent aphasia. *Acta Neurol Belg.* 1995;95:235-238
205. Ashtary F, Janghorbani M, Chitsaz A, Reisi M, Bahrami A. A randomized, double-blind trial of bromocriptine efficacy in nonfluent aphasia after stroke. *Neurology.* 2006;66:914-916
206. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child.* 1976;51:944-950
207. Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci.* 2003;26:137-146
208. Lipton SA, Kim WK, Choi YB, Kumar S, D'Emilia DM, Rayudu PV, Arnelle DR, Stamler JS. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the n-methyl-d-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94:5923-5928
209. Flott-Rahmel B, Schurmann M, Schluff P, Fingerhut R, Musshoff U, Fowler B, Ullrich K. Homocysteic and homocysteine sulphinic acid exhibit excitotoxicity in organotypic cultures from rat brain. *Eur J Pediatr.* 1998;157 Suppl 2:S112-117
210. Otis LC, Madison DV, Nicoll RA. Folic acid has a disinhibitory action in the rat hippocampal slice preparation. *Brain Res.* 1985;346:281-286
211. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, vitamin b12, and serum total homocysteine levels in confirmed alzheimer disease. *Arch Neurol.* 1998;55:1449-1455
212. Miller JW. Homocysteine and alzheimer's disease. *Nutr Rev.* 1999;57:126-129
213. Gottfries CG, Lehmann W, Regland B. Early diagnosis of cognitive impairment in the elderly with the focus on alzheimer's disease. *J Neural Transm.* 1998;105:773-786
214. Joosten E, Lesaffre E, Riezler R, Ghekiere V, Dereymaeker L, Pelemans W, Dejaeger E. Is metabolic evidence for vitamin b-12 and folate deficiency more frequent in elderly patients with alzheimer's disease? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1997;52:M76-79
215. Lehmann M, Gottfries CG, Regland B. Identification of cognitive impairment in the elderly: Homocysteine is an early marker. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1999;10:12-20
216. Snowdon DA, Tully CL, Smith CD, Riley KP, Markesbery WR. Serum folate and the severity of atrophy of the neocortex in alzheimer disease: Findings from the nun study. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:993-998
217. Blandini F, Fancellu R, Martignoni E, Mangiagalli A, Pacchetti C, Samuele A, Nappi G. Plasma homocysteine and l-dopa metabolism in patients with parkinson disease. *Clin Chem.* 2001;47:1102-1104

218. Yasui K, Kowa H, Nakaso K, Takeshima T, Nakashima K. Plasma homocysteine and mthfr c677t genotype in levodopa-treated patients with pd. *Neurology*. 2000;55:437-440
219. Reynolds EH, Preece JM, Bailey J, Coppen A. Folate deficiency in depressive illness. *Br J Psychiatry*. 1970;117:287-292
220. Susser E, Brown AS, Klonowski E, Allen RH, Lindenbaum J. Schizophrenia and impaired homocysteine metabolism: A possible association. *Biol Psychiatry*. 1998;44:141-143
221. Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. Pronounced association of elevated serum homocysteine with stroke in subgroups of individuals: A nationwide study. *J Neurol Sci*. 2010
222. Ben Salem-Berrabah O, Mrissa R, Machghoul S, Ben Hamida A, N'Siri B, Mazigh C, Aouni Z, Louati I, Layouni S, El Oudi M, Fekih-Mrissa N, Gritli N. Hyperhomocysteinemia, c677t mthfr polymorphism and ischemic stroke in tunisian patients. *Tunis Med*. 2010;88:655-659
223. Sachdev P, Parslow R, Salonikas C, Lux O, Wen W, Kumar R, Naidoo D, Christensen H, Jorm A. Homocysteine and the brain in midadult life: Evidence for an increased risk of leukoaraiosis in men. *Arch Neurol*. 2004;61:1369-1376
224. Yang LK, Wong KC, Wu MY, Liao SL, Kuo CS, Huang RF. Correlations between folate, b12, homocysteine levels, and radiological markers of neuropathology in elderly post-stroke patients. *J Am Coll Nutr*. 2007;26:272-278
225. Sachdev P. Homocysteine, cerebrovascular disease and brain atrophy. *J Neurol Sci*. 2004;226:25-29
226. Mecocci P, MacGarvey U, Kaufman AE, Koontz D, Shoffner JM, Wallace DC, Beal MF. Oxidative damage to mitochondrial DNA shows marked age-dependent increases in human brain. *Ann Neurol*. 1993;34:609-616
227. Mecocci P, MacGarvey U, Beal MF. Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1994;36:747-751
228. Nunomura A, Perry G, Aliev G, Hirai K, Takeda A, Balraj EK, Jones PK, Ghanbari H, Wataya T, Shimohama S, Chiba S, Atwood CS, Petersen RB, Smith MA. Oxidative damage is the earliest event in alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2001;60:759-767
229. Isobe C, Abe T, Terayama Y. Levels of reduced and oxidized coenzyme q-10 and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the csf of patients with alzheimer's disease demonstrate that mitochondrial oxidative damage and/or oxidative DNA damage contributes to the neurodegenerative process. *J Neurol*. 2010;257:399-404
230. Alam ZI, Jenner A, Daniel SE, Lees AJ, Cairns N, Marsden CD, Jenner P, Halliwell B. Oxidative DNA damage in the parkinsonian brain: An apparent selective increase in 8-hydroxyguanine levels in substantia nigra. *J Neurochem*. 1997;69:1196-1203
231. Zhang J, Perry G, Smith MA, Robertson D, Olson SJ, Graham DG, Montine TJ. Parkinson's disease is associated with oxidative damage to cytoplasmic DNA and rna in substantia nigra neurons. *Am J Pathol*. 1999;154:1423-1429
232. Abe T, Isobe C, Murata T, Sato C, Tohgi H. Alteration of 8-hydroxyguanosine concentrations in the cerebrospinal fluid and serum from patients with parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2003;336:105-108

233. Gmitterova K, Heinemann U, Gawinecka J, Varges D, Ciesielczyk B, Valkovic P, Benetin J, Zerr I. 8-ohdG in cerebrospinal fluid as a marker of oxidative stress in various neurodegenerative diseases. *Neurodegener Dis.* 2009;6:263-269
234. Gao X, Lai CQ, Scott T, Shen J, Cai T, Ordovas JM, Tucker KL. Urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine and cognitive function in puerto rican adults. *Am J Epidemiol.* 2010;172:271-278
235. Raz L, Zhang QG, Zhou CF, Han D, Gulati P, Yang LC, Yang F, Wang RM, Brann DW. Role of rac1 gtpase in nadph oxidase activation and cognitive impairment following cerebral ischemia in the rat. *PLoS One.* 2010;5:e12606
236. Koide S, Kugiyama K, Sugiyama S, Nakamura S, Fukushima H, Honda O, Yoshimura M, Ogawa H. Association of polymorphism in glutamate-cysteine ligase catalytic subunit gene with coronary vasomotor dysfunction and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:539-545
237. Kugiyama K, Ohgushi M, Motoyama T, Hirashima O, Soejima H, Misumi K, Yoshimura M, Ogawa H, Sugiyama S, Yasue H. Intracoronary infusion of reduced glutathione improves endothelial vasomotor response to acetylcholine in human coronary circulation. *Circulation.* 1998;97:2299-2301
238. Vita JA, Frei B, Holbrook M, Gokce N, Leaf C, Keaney JF, Jr. L-2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *J Clin Invest.* 1998;101:1408-1414
239. Schlawicke Engstrom K, Stromberg U, Lundh T, Johansson I, Vessby B, Hallmans G, Skerfving S, Broberg K. Genetic variation in glutathione-related genes and body burden of methylmercury. *Environ Health Perspect.* 2008;116:734-739
240. Baum L, Chen X, Cheung WS, Cheung CK, Cheung LW, Chiu KF, Wen HM, Poon P, Woo KS, Ng HK, Wong KS. Polymorphisms and vascular cognitive impairment after ischemic stroke. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2007;20:93-99
241. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: A systematic review. *JAMA.* 2007;298:902-916
242. Elias PM, Arbiser J, Brown BE, Rossiter H, Man MQ, Cerimele F, Crumrine D, Gunathilake R, Choi EH, Uchida Y, Tschachler E, Feingold KR. Epidermal vascular endothelial growth factor production is required for permeability barrier homeostasis, dermal angiogenesis, and the development of epidermal hyperplasia: Implications for the pathogenesis of psoriasis. *Am J Pathol.* 2008;173:689-699
243. Yoo SA, Kwok SK, Kim WU. Proinflammatory role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: Prospects for therapeutic intervention. *Mediators Inflamm.* 2008;2008:129873
244. Hatva E, Bohling T, Jaaskelainen J, Persico MG, Haltia M, Alitalo K. Vascular growth factors and receptors in capillary hemangioblastomas and hemangiopericytomas. *Am J Pathol.* 1996;148:763-775
245. Flamme I, Breier G, Risau W. Vascular endothelial growth factor (vegf) and vegf receptor 2 (flk-1) are expressed during vasculogenesis and vascular differentiation in the quail embryo. *Dev Biol.* 1995;169:699-712
246. Shibuya M. Structure and function of vegf/vegf-receptor system involved in angiogenesis. *Cell Struct Funct.* 2001;26:25-35

247. Veikkola T, Karkkainen M, Claesson-Welsh L, Alitalo K. Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors. *Cancer Res.* 2000;60:203-212
248. Partanen TA, Paavonen K. Lymphatic versus blood vascular endothelial growth factors and receptors in humans. *Microsc Res Tech.* 2001;55:108-121
249. Matsumoto T, Claesson-Welsh L. Vegf receptor signal transduction. *Sci STKE.* 2001;2001:re21
250. D'Arcangelo D, Facchiano F, Barlucchi LM, Melillo G, Illi B, Testolin L, Gaetano C, Capogrossi MC. Acidosis inhibits endothelial cell apoptosis and function and induces basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor expression. *Circ Res.* 2000;86:312-318
251. Ruiz de Almodovar C, Lambrechts D, Mazzone M, Carmeliet P. Role and therapeutic potential of vegf in the nervous system. *Physiol Rev.* 2009;89:607-648
252. Johansson BB. Regeneration and plasticity in the brain and spinal cord. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;27:1417-1430
253. Lee RG, van Donkelaar P. Mechanisms underlying functional recovery following stroke. *Can J Neurol Sci.* 1995;22:257-263
254. Duncan PW, Lai SM, Keighley J. Defining post-stroke recovery: Implications for design and interpretation of drug trials. *Neuropharmacology.* 2000;39:835-841
255. Carey LM, Abbott DF, Egan GF, O'Keefe GJ, Jackson GD, Bernhardt J, Donnan GA. Evolution of brain activation with good and poor motor recovery after stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2006;20:24-41
256. Page SJ, Szaflarski JP, Eliassen JC, Pan H, Cramer SC. Cortical plasticity following motor skill learning during mental practice in stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2009;23:382-388
257. Hillis AE. Magnetic resonance perfusion imaging in the study of language. *Brain Lang.* 2007;102:165-175
258. Ballantyne AO, Spilkin AM, Hesselink J, Trauner DA. Plasticity in the developing brain: Intellectual, language and academic functions in children with ischaemic perinatal stroke. *Brain.* 2008;131:2975-2985
259. Elkana O, Frost R, Kramer U, Ben-Bashat D, Hendler T, Schmidt D, Schweiger A. Cerebral reorganization as a function of linguistic recovery in children: An fmri study. *Cortex.* 2009
260. Saur D, Lange R, Baumgaertner A, Schraknepper V, Willmes K, Rijntjes M, Weiller C. Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain.* 2006;129:1371-1384
261. Winhuisen L, Thiel A, Schumacher B, Kessler J, Rudolf J, Haupt WF, Heiss WD. The right inferior frontal gyrus and poststroke aphasia: A follow-up investigation. *Stroke.* 2007;38:1286-1292
262. Cao Y, Vikingstad EM, George KP, Johnson AF, Welch KM. Cortical language activation in stroke patients recovering from aphasia with functional mri. *Stroke.* 1999;30:2331-2340
263. van Oers CA, Vink M, van Zandvoort MJ, van der Worp HB, de Haan EH, Kappelle LJ, Ramsey NF, Dijkhuizen RM. Contribution of the left and right inferior frontal gyrus in recovery from aphasia. A functional mri study in stroke patients with preserved hemodynamic responsiveness. *Neuroimage.* 2010;49:885-893

264. Crosson B, McGregor K, Gopinath KS, Conway TW, Benjamin M, Chang YL, Moore AB, Raymer AM, Briggs RW, Sherod MG, Wierenga CE, White KD. Functional mri of language in aphasia: A review of the literature and the methodological challenges. *Neuropsychol Rev.* 2007;17:157-177
265. Warren JE, Crinion JT, Lambon Ralph MA, Wise RJ. Anterior temporal lobe connectivity correlates with functional outcome after aphasic stroke. *Brain.* 2009;132:3428-3442
266. Crinion JT, Warburton EA, Lambon-Ralph MA, Howard D, Wise RJ. Listening to narrative speech after aphasic stroke: The role of the left anterior temporal lobe. *Cereb Cortex.* 2006;16:1116-1125
267. Weiller C, Isensee C, Rijntjes M, Huber W, Muller S, Bier D, Dutschka K, Woods RP, Noth J, Diener HC. Recovery from wernicke's aphasia: A positron emission tomographic study. *Ann Neurol.* 1995;37:723-732
268. Crinion JT, Leff AP. Recovery and treatment of aphasia after stroke: Functional imaging studies. *Curr Opin Neurol.* 2007;20:667-673
269. Musso M, Weiller C, Kiebel S, Muller SP, Bulau P, Rijntjes M. Training-induced brain plasticity in aphasia. *Brain.* 1999;122 (Pt 9):1781-1790
270. Breier JI, Maher LM, Novak B, Papanicolaou AC. Functional imaging before and after constraint-induced language therapy for aphasia using magnetoencephalography. *Neurocase.* 2006;12:322-331
271. Cherney LR, Small SL. Task-dependent changes in brain activation following therapy for nonfluent aphasia: Discussion of two individual cases. *J Int Neuropsychol Soc.* 2006;12:828-842
272. Fridriksson J, Morrow-Odom L, Moser D, Fridriksson A, Baylis G. Neural recruitment associated with anomia treatment in aphasia. *Neuroimage.* 2006;32:1403-1412
273. Fridriksson J, Moser D, Bonilha L, Morrow-Odom KL, Shaw H, Fridriksson A, Baylis GC, Rorden C. Neural correlates of phonological and semantic-based anomia treatment in aphasia. *Neuropsychologia.* 2007;45:1812-1822
274. Meinzer M, Obleser J, Flaisch T, Eulitz C, Rockstroh B. Recovery from aphasia as a function of language therapy in an early bilingual patient demonstrated by fmri. *Neuropsychologia.* 2007;45:1247-1256
275. Vitali P, Abutalebi J, Tettamanti M, Danna M, Ansaldo AI, Perani D, Joannette Y, Cappa SF. Training-induced brain remapping in chronic aphasia: A pilot study. *Neurorehabil Neural Repair.* 2007;21:152-160
276. Ceccarelli A, Rocca MA, Pagani E, Falini A, Comi G, Filippi M. Cognitive learning is associated with gray matter changes in healthy human individuals: A tensor-based morphometry study. *Neuroimage.* 2009;48:585-589
277. Kelly C, Foxe JJ, Garavan H. Patterns of normal human brain plasticity after practice and their implications for neurorehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87:S20-29
278. Kim YH, Yoo WK, Ko MH, Park CH, Kim ST, Na DL. Plasticity of the attentional network after brain injury and cognitive rehabilitation. *Neurorehabil Neural Repair.* 2009;23:468-477
279. Everts R, Lidzba K, Wilke M, Kiefer C, Wingeier K, Schroth G, Perrig W, Steinlin M. Lateralization of cognitive functions after stroke in childhood. *Brain Inj.* 2010;24:859-870

280. Westmacott R, Askalan R, MacGregor D, Anderson P, Deveber G. Cognitive outcome following unilateral arterial ischaemic stroke in childhood: Effects of age at stroke and lesion location. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52:386-393
281. Ríos-Lago M, Paul-Lapediza N, Muñoz-Céspedes JM, Maestu F, Álvarez-Linera J, Ortiz T. Aplicación de la neuroimagen funcional al estudio de la rehabilitación neuropsicológica. *Rev Neurol.* 2004;38:366-373
282. Thimm M, Fink GR, Kust J, Karbe H, Sturm W. Impact of alertness training on spatial neglect: A behavioural and fmri study. *Neuropsychologia.* 2006;44:1230-1246
283. Barbarulo AM, Pappata S, Puoti G, Prinster A, Grossi D, Cotrufo R, Salvatore M, Trojano L. Rehabilitation of gesture imitation: A case study with fmri. *Neurocase.* 2008;14:293-306
284. Perani D, Vallar G, Paulesu E, Alberoni M, Fazio F. Left and right hemisphere contribution to recovery from neglect after right hemisphere damage--an [18f]fdg pet study of two cases. *Neuropsychologia.* 1993;31:115-125
285. Pantano P, Di Piero V, Fieschi C, Judica A, Guariglia C, Pizzamiglio L. Pattern of cbf in the rehabilitation of visuospatial neglect. *Int J Neurosci.* 1992;66:153-161
286. Engelien A, Silbersweig D, Stern E, Huber W, Doring W, Frith C, Frackowiak RS. The functional anatomy of recovery from auditory agnosia. A pet study of sound categorization in a neurological patient and normal controls. *Brain.* 1995;118 (Pt 6):1395-1409
287. Wilson BA. Cognitive rehabilitation: How it is and how it might be. *J Int Neuropsychol Soc.* 1997;3:487-496
288. Wilson BAP, K.E. Rehabilitation and cognitive neuropsychology: Does cognitive psychology apply? *Journal of Applied Cognitive Psychology.* 1990;4:247-260
289. Prigatano GPK, P.S., O'Brien, K.P., Altman, I.M., Amin, K., Chiapello, D., Shepherd, J., Cunningham, M. & Mora, M. Productivity after neuropsychologically oriented milieu rehabilitation. *Journal of Head Trauma Rehabilitation.* 1994;9:91-102
290. Rattok J, Ben-Yishay, Y., Ezrachi, O., Lakin, P., Piasetsky, E., Ross, B., Silver, S., Vakil, E., Zide, E., Diller, L. . Outcome of different treatment mixes in a multidimensional neuropsychological rehabilitation programme. *Neuropsychology.* 1992;6:395-416
291. Cope DN, Cole JR, Hall KM, Barkan H. Brain injury: Analysis of outcome in a post-acute rehabilitation system. Part 2: Subanalyses. *Brain Inj.* 1991;5:127-139
292. Biernaskie J, Chernenko G, Corbett D. Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *J Neurosci.* 2004;24:1245-1254
293. Clarke J, Mala H, Windle V, Chernenko G, Corbett D. The effects of repeated rehabilitation "Tune-ups" On functional recovery after focal ischemia in rats. *Neurorehabil Neural Repair.* 2009;23:886-894
294. Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Morelli D, Troisi E, Coiro P, Bragoni M. Early versus delayed inpatient stroke rehabilitation: A matched comparison conducted in italy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81:695-700
295. Ponsford JL, Kinsella G. Evaluation of a remedial programme for attentional deficits following closed-head injury. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1988;10:693-708
296. Gray JM, Robertson I, Pentland B, Anderson S. Microcomputer-based attentional retraining after brain damage: A randomised group controlled trial. *Neuropsychological Rehabilitation.* 1992;2:97-115

297. Sturm W, Willmes K. Efficacy of a reaction training on various attentional and cognitive functions in stroke patients. *Neuropsychological Rehabilitation*. 1991;1:259-280
298. Cicerone KD, Dahlberg C, Kalmar K, Langenbahn DM, Malec JF, Bergquist TF, Felicetti T, Giacino JT, Harley JP, Harrington DE, Herzog J, Kneipp S, Laatsch L, Morse PA. Evidence-based cognitive rehabilitation: Recommendations for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000;81:1596-1615
299. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: From synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:861-872
300. Schallert T, Fleming SM, Woodlee MT. Should the injured and intact hemispheres be treated differently during the early phases of physical restorative therapy in experimental stroke or parkinsonism? *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2003;14:S27-46
301. Johansson BB. Brain plasticity and stroke rehabilitation. The willis lecture. *Stroke*. 2000;31:223-230
302. Murie-Fernández M, Irimia P, Martínez-Vila E, John Meyer M, Teasell R. Neurorrehabilitación tras el ictus. *Neurología*. 2010;25:189-196
303. Torres-Areola Ldel P, Doubova Dubova SV, Hernández SF, Torres-Valdez LE, Constantino-Casas NP, García-Contreras F, Torres-Castro S. Effectiveness of two rehabilitation strategies provided by nurses for stroke patients in Mexico. *J Clin Nurs*. 2009;18:2993-3002
304. Ostwald SK, Davis S, Hersch G, Kelley C, Godwin KM. Evidence-based educational guidelines for stroke survivors after discharge home. *J Neurosci Nurs*. 2008;40:173-179, 191
305. Cook AM, Pierce LL, Hicks B, Steiner V. Self-care needs of caregivers dealing with stroke. *J Neurosci Nurs*. 2006;38:31-36
306. Egido JA, Díez-Tejedor E, Neurología. GdEdIECdISEd. "Después del ictus" Guía práctica para pacientes y cuidadores. 1997
307. Baines S, Saxby P, Ehlert K. Reality orientation and reminiscence therapy. A controlled cross-over study of elderly confused people. *Br J Psychiatry*. 1987;151:222-231
308. Spector A, Orrell M, Davies S, Woods B. Withdrawn: Reality orientation for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000:CD001119
309. Metitieri T, Zanetti O, Geroldi C, Frisoni GB, De Leo D, Dello Buono M, Bianchetti A, Trabucchi M. Reality orientation therapy to delay outcomes of progression in patients with dementia. A retrospective study. *Clin Rehabil*. 2001;15:471-478
310. Allegri RF. Atención y Negligencia: Bases neurológicas, evaluación y trastornos. *Rev Neurol*. 2000;30:491-494
311. Weintraub S, Mesulam MM. Right cerebral dominance in spatial attention. Further evidence based on ipsilateral neglect. *Arch Neurol*. 1987;44:621-625
312. Vallar G, Perani D. The anatomy of unilateral neglect after right-hemisphere stroke lesions. A clinical/ct-scan correlation study in man. *Neuropsychologia*. 1986;24:609-622
313. Damasio AR, Damasio H, Chui HC. Neglect following damage to frontal lobe or basal ganglia. *Neuropsychologia*. 1980;18:123-132
314. Manly T, Ward S, Robertson IH. The rehabilitation of attention. In: J. EP, ed. *Neuropsychological interventions. Clinical research and practice*. New York and London: The Guilford Press; 2005:105-136

315. Sacks O. *El hombre que confundió a su mujer con un sombrero*. Barcelona: Muchnik Editores; 1985
316. Bisiach E, Luzzatti C. Unilateral neglect of representational space. *Cortex*. 1978;14:129-133
317. Stone SP, Patel P, Greenwood RJ, Halligan PW. Measuring visual neglect in acute stroke and predicting its recovery: The visual neglect recovery index. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:431-436
318. Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Pizzamiglio L. The role of unilateral spatial neglect in rehabilitation of right brain-damaged ischemic stroke patients: A matched comparison. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001;82:743-749
319. Pizzamiglio L, Antonucci G, Judica A, Montenero P, Razzano C, Zoccolotti P. Cognitive rehabilitation of the hemineglect disorder in chronic patients with unilateral right brain damage. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1992;14:901-923
320. Posner MI. Orienting of attention. *Q J Exp Psychol*. 1980;32:3-25
321. Sohlberg MM, Mateer CA. Effectiveness of an attention-training program. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1987;9:117-130
322. Tsirlin I, Dupierrix E, Chokron S, Coquillart S, Ohlmann T. Uses of virtual reality for diagnosis, rehabilitation and study of unilateral spatial neglect: Review and analysis. *Cyberpsychol Behav*. 2009;12:175-181
323. Arango-Lasprilla JC, Allegri RF. Rehabilitación de la conducta de heminegligencia. *Avances en Psicología Clínica Latinoamericana*. 2003;21:53-68
324. Punt TD, Riddoch MJ. Motor neglect: Implications for movement and rehabilitation following stroke. *Disabil Rehabil*. 2006;28:857-864
325. Corbetta D, Sirtori V, Moja L, Gatti R. Constraint-induced movement therapy in stroke patients: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2010;46:537-544
326. Kagawa S, Koyama T, Hosomi M, Takebayashi T, Hanada K, Hashimoto F, Domen K. Effects of constraint-induced movement therapy on spasticity in patients with hemiparesis after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011
327. Powell-Proctor L, Miller E. Reality orientation: A critical appraisal. *Br J Psychiatry*. 1982;140:457-463
328. Haslam C, Haslam SA, Jetten J, Bevins A, Ravenscroft S, Tonks J. The social treatment: The benefits of group interventions in residential care settings. *Psychol Aging*. 2010;25:157-167
329. Thorgrimsen L, Schweitzer P, Orrell M. Evaluating reminiscence for people with dementia: A pilot study. *The Arts in Psychotherapy* 2002;29:93-97
330. Chung JC. An intergenerational reminiscence programme for older adults with early dementia and youth volunteers: Values and challenges. *Scand J Caring Sci*. 2009;23:259-264
331. Woods B, Spector A, Jones C, Orrell M, Davies S. Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005:CD001120
332. Wang JJ. Group reminiscence therapy for cognitive and affective function of demented elderly in taiwan. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:1235-1240
333. Woods RT, Bruce E, Edwards RT, Hounsborne B, Keady J, Moniz-Cook ED, Orrell M, Russell IT. Reminiscence groups for people with dementia and their family carers:

- Pragmatic eight-centre randomised trial of joint reminiscence and maintenance versus usual treatment: A protocol. *Trials*. 2009;10:64
334. De Norena D, Maestú Unturbe F. Neuropsicología de la memoria. In: Tirapu-Ustárrroz J, Ríos M, Maestú Unturbe F, eds. *Manual de neuropsicología*. Barcelona.: Viguera Editores, S.L.; 2008:191-217
335. Landauer TK, Bjork RA. Optimum rehearsal patterns and name learning. In: Gruneberg MM, Morris PE, Sykes RN, eds. *Practical aspects of memory*. London: Academic Press; 1978:625-632
336. Glisky EL, Glisky ML. Learning and memory impairments. In: Eslinger PJ, ed. *Neuropsychological interventions*. New York, London: The Guildord Press; 2005:137-162
337. Butters MA, Glisky EL, Schacter DL. Transfer of new learning in memory-impaired patients. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1993;15:219-230
338. Muñoz-Céspedes JM, Tirapu-Ustárrroz J. *Rehabilitación neuropsicológica*. Madrid: Editorial Síntesis; 2001
339. Robinson FB. *Effective study*. New York.: Harpercollins College Div; 1970.
340. Sohlberg MM, Mateer CA. Training use of compensatory memory books: A three stage behavioral approach. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1989;11:871-891
341. Bourgeois MS, Camp C, Rose M, White B, Malone M, Carr J, Rovine M. A comparison of training strategies to enhance use of external aids by persons with dementia. *J Commun Disord*. 2003;36:361-378
342. Wilson BA, Baddeley A, Evans J, Shiel A. Errorless learning in the rehabilitation of memory impaired people. *Neuropsychological Rehabilitation*. 1994;4:307-326.
343. Wilson BA, Baddeley AD, Cockburn JM. How do old dogs learn new tricks: Teaching a technological skill to brain injured people. *Cortex*. 1989;25:115-119
344. Ptak R, der Linden MV, Schnider A. Cognitive rehabilitation of episodic memory disorders: From theory to practice. *Front Hum Neurosci*. 2010;4
345. Wilson BA. Memory therapy in practice. In: Wilson BA, Moffat N, eds. *Clinical management of memory problems*. London.: Chapman & Hall; 1996:117-153.
346. Glisky EL, Schacter DL. Extending the limits of complex learning in organic amnesia: Computer training in a vocational domain. *Neuropsychologia*. 1989;27:107-120
347. Baddeley A, Wilson BA. When implicit learning fails: Amnesia and the problem of error elimination. *Neuropsychologia*. 1994;32:53-68
348. Ardila A. Neuropsicología del lenguaje. In: Tirapu-Ustárrroz J, Ríos M, Maestú Unturbe F, eds. *Manual de neuropsicología*. Barcelona.: Viguera Editores, S.L.; 2008:99-121.
349. Holland D, Larimore C. The assessment and rehabilitation of language disorders. In: Johnstone B, Stonnington HH, eds. *Rehabilitation of neuropsychological disorders: A practical guide for rehabilitation professionals*. Lillington.: Taylor and Francis Group. Psychology Press. Ed.; 2001.:161-194
350. Hinckley JJ. Models of language rehabilitation. In: Eslinger PJ, ed. *Neuropsychological interventions. Clinical research and practice*. New York, London: The Guilford Press. Ed.; 2005:182-221
351. Calvo-Merino B. Modelos teóricos y neuropsicología de las praxias. In: Tirapu-Ustárrroz J, Ríos M, Maestú Unturbe F, eds. *Manual de neuropsicología*. Barcelona.: Viguera Editores, S.L.; 2008.:123-148

352. Barroso J, Nieto A. Las praxias. In: Sintesis SA, ed. *Manual de neuropsicología*. Madrid.; 2009:191-205
353. De Renzi E. Apraxia. In: Boller F, Grafman J, eds. *Handbook of neuropsychology*. Amsterdam.: Elsevier; 1989:245-263
354. Goldenberg G, Hagmann S. Tool use and mechanical problem solving in apraxia. *Neuropsychologia*. 1998;36:581-589
355. Sirigu A, Cohen L, Duhamel JR, Pillon B, Dubois B, Agid Y. A selective impairment of hand posture for object utilization in apraxia. *Cortex*. 1995;31:41-55
356. De Renzi E, Lucchelli F. Ideational apraxia. *Brain*. 1988;111 (Pt 5):1173-1185
357. Koski L, Iacoboni M, Mazziotta JC. Deconstructing apraxia: Understanding disorders of intentional movement after stroke. *Curr Opin Neurol*. 2002;15:71-77
358. Van Heugten CM. Apraxia. In: Eslinger PJ, ed. *Neuropsychological interventions. Clinical research and practice*. New York. London.: The Guilford Press.; 2002:222-245.
359. Basso A, Capitani E, Della Sala S, Laiacona M, Spinnler H. Recovery from ideomotor apraxia. A study on acute stroke patients. *Brain*. 1987;110 (Pt 3):747-760
360. Sunderland A, Tinson D, Bradley L. Differences in recovery from constructional apraxia after right and left hemisphere stroke? *J Clin Exp Neuropsychol*. 1994;16:916-920
361. Bjorneby ER, Reinvang IR. Acquiring and maintaining self-care skills after stroke. The predictive value of apraxia. *Scand J Rehabil Med*. 1985;17:75-80
362. Goldenberg G, Hagmann S. Therapy of activities of daily living in patients with apraxia. *Neuropsychological Rehabilitation*. 1998;8:123-141
363. Saeki S, Hachisuka K. The association between stroke location and return to work after first stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2004;13:160-163
364. French B, Thomas L, Leathley M, Sutton C, McAdam J, Forster A, Langhorne P, Price C, Walker A, Watkins C. Does repetitive task training improve functional activity after stroke? A cochrane systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2010;42:9-14
365. Kwakkel G, Wagenaar RC, Twisk JW, Lankhorst GJ, Koetsier JC. Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-artery stroke: A randomised trial. *Lancet*. 1999;354:191-196
366. Ring H, Rosenthal N. Controlled study of neuroprosthetic functional electrical stimulation in sub-acute post-stroke rehabilitation. *J Rehabil Med*. 2005;37:32-36
367. Platz T, Eickhof C, van Kaick S, Engel U, Pinkowski C, Kalok S, Pause M. Impairment-oriented training or bobath therapy for severe arm paresis after stroke: A single-blind, multicentre randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2005;19:714-724
368. Summers JJ, Kagerer FA, Garry MI, Hiraga CY, Loftus A, Cauraugh JH. Bilateral and unilateral movement training on upper limb function in chronic stroke patients: A tms study. *J Neurol Sci*. 2007;252:76-82
369. Yavuzer G, Selles R, Sezer N, Sutbeyaz S, Bussmann JB, Koseoglu F, Atay MB, Stam HJ. Mirror therapy improves hand function in subacute stroke: A randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89:393-398
370. Masiero S, Celia A, Rosati G, Armani M. Robotic-assisted rehabilitation of the upper limb after acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88:142-149
371. Lo AC, Guarino PD, Richards LG, Haselkorn JK, Wittenberg GF, Federman DG, Ringer RJ, Wagner TH, Krebs HI, Volpe BT, Bever CT, Jr., Bravata DM, Duncan PW, Corn BH, Maffucci AD, Nadeau SE, Conroy SS, Powell JM, Huang GD, Peduzzi P. Robot-assisted

- therapy for long-term upper-limb impairment after stroke. *N Engl J Med.* 2010;362:1772-1783
372. Lucca LF. Virtual reality and motor rehabilitation of the upper limb after stroke: A generation of progress? *J Rehabil Med.* 2009;41:1003-1100
373. Donkervoort M, Dekker J, Stehmann-Saris FC, Deelman BG. Efficacy of strategy training in left hemisphere stroke patients with apraxia: A randomised clinical trial. *Neuropsychological Rehabilitation.* 2001;11:549-566
374. Stamenova V, Roy EA, Black SE. Associations and dissociations of transitive and intransitive gestures in left and right hemisphere stroke patients. *Brain Cogn.* 2010;72:483-490
375. Politis DG. Comprensión y producción de pantomimas desde un modelo cognitivo de procesamiento *Rev Neurol.* 2005;40:601-604
376. Bernardi NF, Aggujaro S, Caimmi M, Molteni F, Maravita A, Luzzatti C. A new approach to rhythm cueing of cognitive functions: The case of ideomotor apraxia. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1169:417-421
377. Smania N, Girardi F, Domenicali C, Lora E, Aglioti S. The rehabilitation of limb apraxia: A study in left-brain-damaged patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81:379-388
378. Legg LA, Drummond AE, Langhorne P. Occupational therapy for patients with problems in activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006:CD003585
379. van Heugten CM, Dekker J, Deelman BG, Stehmann-Saris JC, Kinebanian A. Rehabilitation of stroke patients with apraxia: The role of additional cognitive and motor impairments. *Disabil Rehabil.* 2000;22:547-554
380. West C, Bowen A, Hesketh A, Vail A. Interventions for motor apraxia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD004132
381. Logan PA, Gladman JR, Drummond AE, Radford KA. A study of interventions and related outcomes in a randomized controlled trial of occupational therapy and leisure therapy for community stroke patients. *Clin Rehabil.* 2003;17:249-255
382. Saposnik G, Teasell R, Mamdani M, Hall J, McIlroy W, Cheung D, Thorpe KE, Cohen LG, Bayley M. Effectiveness of virtual reality using wii gaming technology in stroke rehabilitation: A pilot randomized clinical trial and proof of principle. *Stroke.* 2010;41:1477-1484
383. Yavuzer G, Senel A, Atay MB, Stam HJ. "playstation eyetoy games" improve upper extremity-related motor functioning in subacute stroke: A randomized controlled clinical trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2008;44:237-244
384. Holland D, Hogg J, Farmer J. Fostering effective team cooperatio and communication: Developing community standards within interfisciplinary cognitive rehabilitation settigs. *NeuroRehabilitation.* 1997.;8:21-29
385. Shaw J. The assessent and rehabilitation of visual-spatial disorders. In: Johnstone B, Stonnington HH, eds. *Rehabilitation of neuropsychological disorders. A practical guide for rehabilitation professionals.* Lillington.: Taylor & Francis group. Psychology Press. Ed.; 2001:125-160
386. Fernández-Guinea S. Apraxias y agnosias. In: Bruna O, Roig T, Puyuelo M, Junqué C, Ruano A, eds. *Rehabilitación neuropsicológica. Intervención y práctica clínica.* Barcelona.: Elsevier España, S.L.; 2011:83-108

387. Estevez-González A, García-Sánchez C, Barraquer-Bordas L. Los lóbulos frontales: El cerebro ejecutivo. *Rev Neurol.* 2000;31:566-577
388. Lezak M. The problem of assessing executive functions. *International Journal of Psychology.* 1982;17:281-297
389. Luria AR, Pribram KH, Homskaya ED. An experimental analysis of the behavioral disturbance produced by a left frontal arachnoidal endothelioma (meningioma). *Neuropsychologia.* 1964;2:257-280
390. Tirapu-Ustárroz J. Propuesta de un protocolo para la evaluación de las funciones ejecutivas. *Avances en neuropsicología clínica.* Madrid.: Mapfre.; 2006:77-116
391. Cicerone KD. The enigma of executive functioning. Theoretical contributions to therapeutic interventions. In: Eslinger PJ, ed. *Neuropsychological interventions. Clinical research and practice.* New York and London.: The Guilford Press.; 2005:246-265
392. de Noreña D, Sánchez-Cubillo I, García-Molina A, Tirapu-Ustárroz J, Bombín-González I, Ríos-Lago M. Efectividad de la rehabilitación neuropsicológica en el daño cerebral adquirido (II): Funciones ejecutivas, modificación de conducta y psicoterapia, y el uso de nuevas tecnologías. *Rev Neurol.* 2010;51:733-744
393. Teuber HL. The riddle of frontal lobe function in man. In: Warren JM, Akert K, eds. *The frontal granular cortex and behaviour.* New York.: McGraw-Hill.; 1964:410-444
394. Cicerone KD, Giacino JT. Remediation of executive function deficits after traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation.* 1992;2:12-22
395. Alderman N, Fry RK, Youngson HA. Improvement of self-monitoring skills, reduction of behaviour disturbance and the dysexecutive syndrome: Comparison of response cost and a new programme of self-monitoring training. *Neuropsychological Rehabilitation.* 1995;5:193-222
396. Meichenbaum DH, Goodman J. Training impulsive children to talk to themselves: A means of developing self-control. *J Abnorm Psychol.* 1971;77:115-126
397. Cicerone KD, Wood JC. Planning disorder after closed head injury: A case study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1987;68:111-115
398. Duncan J. Disorganisation of behaviour after frontal lobe damage. *Cognitive Neuropsychology.* 1986;3:271-290
399. Levine B, Robertson IH, Clare L, Carter G, Hong J, Wilson BA, Duncan J, Stuss DT. Rehabilitation of executive functioning: An experimental-clinical validation of goal management training. *J Int Neuropsychol Soc.* 2000;6:299-312
400. von Cramon DY, Mathes-von Cramon G, Mai N. Problem solving deficits in brain injured patients. A therapeutic approach. *Neuropsychological Rehabilitation.* 1991;1:45-64
401. D'Zurilla TJ, Goldfried MR. Problem solving and behavior modification. *J Abnorm Psychol.* 1971;78:107-126
402. Norman DA, Shallice T. Attention to action: Willed and automatic control of behaviour. . In: Davidson RJ, Schwartz GE, Shapiro D, eds. *Eds. (1986). Consciousness and self-regulation, volume 4.* New York: Plenum. New York.: Plenum Press.; 1986:1-18
403. Tirapu-Ustárroz J, Luna-Lario P. Neuropsicología de las funciones ejecutivas. In: Tirapu-Ustárroz J, Ríos M, Maestú Unturbe F, eds. *Manual de neuropsicología.* Barcelona: Viguera Editores, S.L.; 2008:221-256
404. de Noreña D, Sánchez-Cubillo I, García-Molina A, Tirapu-Ustárroz J, Bombín-González I, Ríos-Lago M. Efectividad de la rehabilitación neuropsicológica en el daño cerebral

- adquirido (II): Funciones ejecutivas, modificación de conducta y psicoterapia, y uso de nuevas tecnologías. *Rev Neurol.* 2010;51:733-744
405. Eslinger PJ, Damasio AR. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: Patient evr. *Neurology.* 1985;35:1731-1741
406. Damasio AR, Tranel D, Damasio HC. Somatic markers and the guidance of behavior: Theory and preliminary testing. In: Levine R, Eisenberg HM, Benton AL, eds. *Frontal lobe function and dysfunction.* New York.: Oxford University Press.; 1991:217-229
407. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition.* 1994;50:7-15
408. Cicerone KD, Tanenbaum LN. Disturbance of social cognition after traumatic orbitofrontal brain injury. *Arch Clin Neuropsychol.* 1997;12:173-188
409. von Cramon DY, Mathes-von Cramon G. Back to work with a chronic dysexecutive syndrome? (a case report). *Neuropsychological Rehabilitation.* 1994;4:399-417
410. Rath JF, Simon D, Langenbahn DM, Sherr RL, Diller L. Group treatment of problem-solving déficits in outpatients with traumatic brain injury: A randomized outcome study. *Neuropsychological Rehabilitation.* 2005;13:461-488
411. Voss MW, Prakash RS, Erickson KI, Boot WR, Basak C, Neider MB, Simons DJ, Fabiani M, Gratton G, Kramer AF. Effects of training strategies implemented in a complex videogame on functional connectivity of attentional networks. *Neuroimage.* 2011
412. Owen AM, Hampshire A, Grahn JA, Stenton R, Dajani S, Burns AS, Howard RJ, Ballard CG. Putting brain training to the test. *Nature.* 2010;465:775-778
413. Tarraga L, Boada M, Modinos G, Espinosa A, Diego S, Morera A, Guitart M, Balcells J, López OL, Becker JT. A randomised pilot study to assess the efficacy of an interactive, multimedia tool of cognitive stimulation in alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:1116-1121
414. Johansson T, Wild C. Telerehabilitation in stroke care--a systematic review. *J Telemed Telecare.* 2011;17:1-6
415. Diamond BJ, Shreve GM, Bonilla JM, Johnston MV, Morodan J, Branneck R. Telerehabilitation, cognition and user-accessibility. *NeuroRehabilitation.* 2003;18:171-177
416. Van't Hof E, Cuijpers P, Stein DJ. Self-help and internet-guided interventions in depression and anxiety disorders: A systematic review of meta-analyses. *CNS Spectr.* 2009;14:34-40
417. Rebok GW, Carlson MC, Langbaum JB. Training and maintaining memory abilities in healthy older adults: Traditional and novel approaches. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2007;62 Spec No 1:53-61
418. Scogin F, Storandt M, Lott L. Memory-skills training, memory complaints, and depression in older adults. *J Gerontol.* 1985;40:562-568
419. Fairchild JK, Scogin FR. Training to enhance adult memory (team): An investigation of the effectiveness of a memory training program with older adults. *Aging Ment Health.* 2010;14:364-373
420. Andrewes DG, Kinsella G, Murphy M. Using a memory handbook to improve everyday memory in community-dwelling older adults with memory complaints. *Exp Aging Res.* 1996;22:305-322

421. Hastings EC, West RL. The relative success of a self-help and a group-based memory training program for older adults. *Psychol Aging*. 2009;24:586-594
422. Rebok GW, Rasmusson DX, Bylsmaad FW, Brandt J. Memory improvement tapes: How effective for elderly adults? *Aging, Neuropsychology, and Cognition*. 1997;4:304-312
423. Rasmusson DX, Rebok GW, Bylsma FW, Brandt J. Effects of three types of memory training in normal elderly. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*. 1999;6:56-66
424. Flynn TM, Storandt M. Supplemental group discussions in memory training for older adults. *Psychol Aging*. 1990;5:178-181
425. Paolucci S, Matano A, Bragoni M, Coiro P, De Angelis D, Fusco FR, Morelli D, Pratesi L, Venturiero V, Bureca I. Rehabilitation of left brain-damaged ischemic stroke patients: The role of comprehension language deficits. A matched comparison. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20:400-406
426. Louie SW, Wong SK, Wong CM. Profiles of functional outcomes in stroke rehabilitation for chinese population: A cluster analysis. *NeuroRehabilitation*. 2009;25:129-135
427. Luk JK, Chiu PK, Chu LW. Rehabilitation of older chinese patients with different cognitive functions: How do they differ in outcome? *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89:1714-1719
428. Rabadi MH, Rabadi FM, Edelstein L, Peterson M. Cognitively impaired stroke patients do benefit from admission to an acute rehabilitation unit. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89:441-448
429. Carod-Artal FJ, Egido JA. Quality of life after stroke: The importance of a good recovery. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27 Suppl 1:204-214
430. Teoh V, Sims J, Milgrom J. Psychosocial predictors of quality of life in a sample of community-dwelling stroke survivors: A longitudinal study. *Top Stroke Rehabil*. 2009;16:157-166
431. Petrusciene D, Krisciunas A. Evaluation of activity and effectiveness of occupational therapy in stroke patients at the early stage of rehabilitation. *Medicina (Kaunas)*. 2008;44:216-224
432. Harley JP, Allen, C. Braciszewski, T.L., Cicerone, K.D., Dahlberg, C., Evans, S., Foto, M., Gordon, W.A., Harrington, D., Levin, W., Malec, J.F., Millis, S., Morris, J., Muir, C., Richert, J., Salazar, E., Schiavone, D.A., Smigelski, J.S. . Guidelines for cognitive rehabilitation. *NeuroRehabilitation*. 1992;2:62-67
433. Carney N, Chesnut RM, Maynard H, Mann NC, Patterson P, Helfand M. Effect of cognitive rehabilitation on outcomes for persons with traumatic brain injury: A systematic review. *J Head Trauma Rehabil*. 1999;14:277-307
434. Cappa SF, Benke T, Clarke S, Rossi B, Stemmer B, van Heugten CM. Efn guidelines on cognitive rehabilitation: Report of an efn task force. *Eur J Neurol*. 2003;10:11-23
435. Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, Langenbahn DM, Felicetti T, Kneipp S, Ellmo W, Kalmar K, Giacino JT, Harley JP, Laatsch L, Morse PA, Catanese J. Evidence-based cognitive rehabilitation: Updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86:1681-1692
436. Cappa SF, Benke T, Clarke S, Rossi B, Stemmer B, van Heugten CM. Efn guidelines on cognitive rehabilitation: Report of an efn task force. *Eur J Neurol*. 2005;12:665-680
437. Bates B, Choi JY, Duncan PW, Glasberg JJ, Graham GD, Katz RC, Lamberty K, Reker D, Zorowitz R. Veterans affairs/department of defense clinical practice guideline for the

- management of adult stroke rehabilitation care: Executive summary. *Stroke*. 2005;36:2049-2056
438. Duncan PW, Zorowitz R, Bates B, Choi JY, Glasberg JJ, Graham GD, Katz RC, Lamberty K, Reker D. Management of adult stroke rehabilitation care: A clinical practice guideline. *Stroke*. 2005;36:e100-143
439. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, et al. Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20:864-870
440. Bonita R, Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke. *Stroke*. 1988;19:1497-1500
441. Morales JM, Gonzalez-Montalvo JI, Bermejo F, Del-Ser T. The screening of mild dementia with a shortened spanish version of the "Informant questionnaire on cognitive decline in the elderly". *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1995;9:105-111
442. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9:179-186
443. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, Powers WJ, DeCarli C, Merino JG, Kalra RN, Vinters HV, Holtzman DM, Rosenberg GA, Wallin A, Dichgans M, Marler JR, Leblanc GG. National institute of neurological disorders and stroke-canadian stroke network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*. 2006;37:2220-2241
444. Lobo A, Saz P, Marcos G, Grupo ZARADEMP. *Examen cognoscitivo mini-mental*. Madrid: TEA. Ediciones; 2002
445. Spreen O, Strauss E. *A compendium of neuropsychological tests*. Oxford: Oxford University Press; 1998
446. Artiola i Fortuny L, Hermsillo Romo D, Heaton RK, Pardee III RE. *Manual de normas y procedimientos para la batería neuropsicológica en español*. Arizona: Tucson; 1999.
447. Weschler D. *Escala de inteligencia de wechler para adultos-iii (wais-iii)*. Madrid: TEA Ediciones; 2001
448. Brandt J, Benedict RHB. *Hopkins verbal learning test revised (hlrt-r)*. Odessa Psychological Assessment Resources; 2001
449. Radloff LS. The ces-d scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measure*. 1977;1:385-401
450. Boada M, Cejudo JC, Tárraga L, López OL, Kaufer D. Neuropsychiatric inventory questionnaire (npi-q): Validación española de una forma abreviada del neuropsychiatric inventory (npi). *Neurologia*. 2002;17:317-323
451. Perdrix Solas D, Juncadella Puig M, Ciudad Mas MJ. Accidentes vasculares cerebrales o ictus. In: Bruna O, Roig T, Poyuelo M, Junqué C, Ruano A, eds. *Rehabilitación neuropsicológica. Intervención y práctica clínica*. Barcelona: Elsevier Masson; 2011:169-187
452. Carey JR, Kimberley TJ, Lewis SM, Auerbach EJ, Dorsey L, Rundquist P, Ugurbil K. Analysis of fmri and finger tracking training in subjects with chronic stroke. *Brain*. 2002;125:773-788
453. Cicerone KD, Mott T, Azulay J, Sharlow-Galella MA, Ellmo WJ, Paradise S, Friel JC. A randomized controlled trial of holistic neuropsychologic rehabilitation after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89:2239-2249

454. Wilson AB. Brain injury: Recovery and rehabilitation. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*. 2010;1:108-118
455. Gianutsos R. What is cognitive rehabilitation? *Journal of Rehabilitation*. 1980;1:37-40
456. Diller L. A model of cognitive retraining in rehabilitation. *Clinical Psychologist*. 1976;29:13-15
457. Parente R, Anderson-Parente JK, Shaw B. Retraining the mind's eye. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 1989;4:53-62
458. Adamovich BB, Henderson JA, Auerbach S. *Cognitive rehabilitation of closed head injured patients: A dynamic approach*. London.: Taylor & Francis.; 1985
459. Wilson B. Success and failure in memory training following a cerebral vascular accident. *Cortex*. 1982;18:581-594
460. Glisky EL. Computers in memory rehabilitation. In: Baddeley A, Wilson B, Watts F, eds. *Handbook of memory disorders*. Chichester. UK.: John Wiley.; 1995:557-575.
461. Robertson I. Does computerised cognitive rehabilitation work? A review. *Aphasiology*. 1990;4:381-405
462. Castellanos M, Sobrino T, Pedraza S, Moldes O, Pumar JM, Silva Y, Serena J, García-Gil M, Castillo J, Dávalos A. High plasma glutamate concentrations are associated with infarct growth in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2008;71:1862-1868
463. Leira R, Rodríguez-Yañez M, Castellanos M, Blanco M, Nombela F, Sobrino T, Lizasoain I, Dávalos A, Castillo J. Hyperthermia is a surrogate marker of inflammation-mediated cause of brain damage in acute ischaemic stroke. *J Intern Med*. 2006;260:343-349
464. Castellanos M, Castillo J, García MM, Leira R, Serena J, Chamorro A, Dávalos A. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions: A potential therapeutic target. *Stroke*. 2002;33:982-987
465. Adams HP, Jr., Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD. Baseline nih stroke scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the trial of org 10172 in acute stroke treatment (toast). *Neurology*. 1999;53:126-131
466. Weimar C, Konig IR, Kraywinkel K, Ziegler A, Diener HC. Age and national institutes of health stroke scale score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: Development and external validation of prognostic models. *Stroke*. 2004;35:158-162
467. Knoflach M, Matosevic B, Rucker M, Furtner M, Mair A, Wille G, Zangerle A, Werner P, Ferrari J, Schmidauer C, Seyfang L, Kiechl S, Willeit J. Functional recovery after ischemic stroke--a matter of age: Data from the austrian stroke unit registry. *Neurology*. 2012;78:279-285

INTRODUCCIÓN
JUSTIFICACIÓN
OBJETIVOS E HIPÓTESIS
PACIENTES Y MÉTODOS
RESULTADOS
DISCUSIÓN
CONCLUSIONES
BIBLIOGRAFÍA
ANEXOS

ANEXOS

ANEXO 1:

CUADERNO DE ESTIMULACIÓN PARA PACIENTES TRAS UN ICTUS.