EFICACIA COMPARADA DE LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICO, NO FARMACOLÓGICO Y COMBINADO EN LA PRIMERA FASE DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

MÁSTER EN PSICOGERONTOLOGÍA

ALUMNA: ANA Mª HERRERO FIDALGO

TUTORA: MERCEDES MONTENEGRO PEÑA

FECHA: JUNIO DE 2014

ÍNDICE

1. Justificación y objetivos……4

2. Metodología…….....6

3. Estado actual del tema……...7

3.1.- Introducción…….....7

3.2.- Primera fase de la Enfermedad de Alzheimer y abordaje terapéutico……..9

3.2.1.- Tratamiento farmacológico……...10

3.2.2.- Tratamiento no farmacológico……..12

3.3.- Resultados de la intervención……..14

3.3.1.- Rendimiento cognitivo de los pacientes…….....15

3.3.1.1.- Tratamiento farmacológico…….....15

3.3.1.2.- Tratamiento no farmacológico……...17

3.3.1.3.- Tratamiento combinado……17

3.3.1.4.- Resumen…….....21

3.3.2.- Estado de ánimo de los pacientes……..…….....22

3.3.2.1.- Resumen…….....25

3.3.3.- Funcionamiento global……26

3.3.3.1.- Resumen…….....27

3.3.4.- Cambios cerebrales…….....28

3.3.4.1.- Resumen…….....30

3.3.5.- Actividades básicas e instrumentales de la vida diaria……31

3.3.5.1.- Tratamiento farmacológico……31

3.3.5.2.- Tratamiento no farmacológico……...32

3.3.5.3.- Tratamiento combinado……32

3.3.5.4.- Resumen…….....33

3.3.6.- Retraso de la institucionalización…….34

3.3.7.- Estado afectivo de los cuidadores…….....34

3.3.7.1.- Resumen…….36

3.3.8.- Calidad de vida del paciente y del cuidador…….36

3.3.9.- Mantenimiento de los efectos a largo plazo…….38

3.3.9.1.- Resumen……40

4.- Nuevas estrategias de intervención…….....41

4.1.- Terapias centradas en hipótesis Amiloidógena…….....41

4.2.- Inmunoterapia……..42

4.3.- Terapias centradas en hipótesis Tau…….....43

4.4.- Souvenaid…….....44

4.5.- Otras terapias……..45

5.- Discusión…….....46

6.- Conclusión……..52

7.- Agradecimientos…….52

8.- Anexos…….....53

9.- Bibliografía…….....69

Resumen

La población española está sufriendo un progresivo envejecimiento. En Enero de 2014 las enfermedades del sistema nervioso, que incluyen la Enfermedad de Alzheimer (EA), fueron la cuarta causa de muerte en nuestro país, según el Instituto Nacional de Estadística. La primera fase de la EA se caracteriza por presentar problemas de memoria, lenguaje, funiones ejecutivas, desorientación en el tiempo y en el espacio, negación, disminución del afecto y abandono de las situaciones más exigentes. En esta fase se precisa ayuda para realizar y participar en tareas complejas de la vida diaria. La forma de intervención terapéutica en este momento de la enfermedad es por un lado, el tratamiento farmacológico mediante los Inhibidores de la Acetilcolinesterasa (donepezilo, rivastigmina y galantamina) y por otro lado, el tratamiento no farmacológico que abarca un amplio abanico de técnicas de intervención. En el presente trabajo se realizará una revisión teórica sobre la eficacia comparada, que puede tener en la fase leve de la EA, la intervención farmacológica, la no farmacológica y la combinada. El objetivo principal de este estudio será intentar demostrar que los resultados de la intervención combinada son superiores, a los obtenidos cuando esta se realiza de forma independiente. Los resultados de los artículos revisados han confirmado esta hipótesis, aunque las mejoras no se producen con la misma intensidad en todos los ámbitos de la enfermedad.

Palabras clave: Alzheimer´s Disease, cognitive therapy, cognitive rehabilitation, pharmacological therapy, rivastigmina, donepezil, acetylcholinesterase.

1.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La población española está sufriendo un cambio considerable en los últimos años, según la previsión realizada por el Instituto Nacional de Estadística (INE) (Ver tabla de referencia de siglas en ANEXO 1) en Enero de 2010 para los próximos 40 años, se

muestra el progresivo envejecimiento al que se enfrenta nuestro país, como se puede observar en la pirámide poblacional (Ver ANEXO 2). Los mayores crecimientos absolutos y relativos en los próximos 40 años se concentrarían en el grupo de edad de mayores de 64 años, el cual se duplicaría en tamaño y pasaría a constituir el 31,9% de la población total de España.

Dentro de la población de personas mayores, una de las principales causas de mortalidad son los Trastornos Neurocognitivos (DSM-5) y entre ellos el primero es la Enfermedad de Alzheimer (EA). Según el INE en Enero de 2014 las enfermedades del sistema nervioso, que incluyen el Alzheimer, fueron la cuarta causa de muerte, 13.015 personas, 9,3% más que en 2011.

Según la Confederación Española de Asociaciones de Familiares de Personas con Alzheimer y otras Demencias (CEAFA) en Septiembre de 2013, la cifra de personas que padecen EA ascendió a 1,2 millones de pacientes. Si se mantienen las previsiones demográficas esperadas, en 2050 se habrá triplicado el número de personas con esta enfermedad (Herbert et al, 2003).

La CEAFA también informa de que los gastos monetarios derivados de la atención a los enfermos de Alzheimer asciende a 37.000 millones de euros anules, suma que se elevará con las previsiones de crecimiento de la enfermedad.

Este hecho hace plantearse que se requieran medidas para controlar y mejorar la calidad de vida de las personas mayores, sobre todo en aquellas que necesiten intervención especializada. La atención al paciente con trastorno neurodegenerativo es compleja y multidisciplinar. La principal forma de intervención en pacientes con EA en fase leve es mediante terapia farmacológica: Inhibidores de la Acetilcolinesterasa (ACIs) y mediante terapias no farmacológicas (TNFs).

En el presente trabajo se realizará una revisión teórica sobre la eficacia que puede tener en la fase leve de la EA, una intervención conjunta de tratamiento farmacológico (donepezilo, rivastigmina, galantamina y memantina) y distintas formas de terapias no farmacológicas (orientación a la realidad, estimulación y rehabilitación cognitiva, etc.), comparando esta intervención conjunta con la aplicación por separado de cada una de estas formas de tratamiento.

El objetivo principal del estudio será intentar demostrar que la intervención cuando se aplica de forma combinada (farmacológica y no farmacológica) es superior a cuando se hace de forma independiente.

Con esta revisión pretendo hacer ver la importancia de invertir en una intervención completa desde el inicio de la enfermedad, para frenar la progresión de la enfermedad y garantizar una mejor calidad de vida de los enfermos y su familia.

2.-METODOLOGIA

Para llevar a cabo la revisión de la bibliografía existente sobre este tema he utilizado varias bases de datos: PsycINFO, PSYKE, PSICODOC, PsycARTICLES y PubMed.

Las palabras claves utilizadas han sido: "cognitive therapy", "cognitive rehabilitation", "cognitive stimulation", "Alzheimer´s Disease", "neuropsychological rehabilitation", "rivastigmina", “donepezil”, “acetylcholinesterase", "pharmacological therapy", "pharmacology", "drug therapy".

Para la búsqueda de artículos he acotado temporalmente, dando mayor relevancia a las investigaciones más recientes, desde el año 2000 hasta la actualidad. También he restringido los idiomas, al español y al inglés.

En la búsqueda encontré la tesis doctoral de Requena (2003) que trata sobre este tema en particular, los estudios llevados a cabo en la misma se han considerado de gran interés para este trabajo. Sucesivas investigaciones de esta misma autora versan sobre el tratamiento combinado en enfermos de Alzheimer, por lo que también se ha considerado relevante incluirlos.

3.- ESTADO ACTUAL DEL TEMA

3.1.- INTRODUCCIÓN

La EA es una enfermedad crónica, neurodegenerativa e invalidante que a medida que va avanzando requiere mayor atención por parte de los cuidadores. La incapacidad para realizar algunas actividades de la vida diaria marca el inicio de la fase leve de la EA. A nivel cognitivo presenta problemas en memoria episódica (codificación y almacenamiento, con relativa preservación de la recuperación). A los fallos de memoria se suman problemas en otras áreas como la atención, las funciones ejecutivas, el razonamiento, el lenguaje, el cálculo y el área visuoespacial (Price et al, 1993).

En esta fase, las alteraciones conductuales son contingentes e imprevisibles, debido a una mayor influencia de factores psicológicos y ambientales (Eastwood et al, 1996; Hope y cols., 1999). Algunos trastornos como la apatía, parecen más condicionados por factores biológicos y, en mayor o menor grado, afectan a casi todos los pacientes (Tekin el al, 2001). También son frecuentes en esta fase la depresión y la ansiedad (Eastwood et al, 1996; Devanand et al, 1992).

Varios estudios han demostrado la plasticidad cerebral y el potencial de aprendizaje no sólo en ancianos sanos, sino también en pacientes con EA (Kemperman et al, 2002; Fernández-Ballesteros et al, 2005).

El tratamiento principal que se aplica en la fase temprana de la EA es el farmacológico, mediante los ACIs, estos medicamentos estabilizan el deterioro cognitivo de 3 a 6 meses. La tacrina fue el primer ACI ampliamente utilizado (Summers et al, 2006), pero su vida media corta, la hepatotoxicidad y efectos secundarios colinérgicos han hecho que en la actualidad este medicamento no se utilice. En los colinérgicos de segunda generación se incluyen: donepezilo (Aricept®), galantamina (Reminyl®) y rivastigmina (Exelon®, Prometax®), tienen menos efectos secundarios, vida media más prolongada y una mayor eficacia (Shah et al, 2008).

Otro fármaco que se utiliza para la EA, y que no es un ACI, es la memantina, este es un antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y resulta beneficioso para el tratamiento de los pacientes con EA en fase de moderada a grave (Cappell et al, 2010).

Los estudios patológicos realizados sobre muestras de biopsia de pacientes con EA leve o moderada han mostrado un mayor tamaño en el contacto sináptico (Dekosky et al, 1990). El cerebro puede ser capaz de compensar en la primera fase de la EA, lo que sugiere que las intervenciones complementarias no farmacológicas pueden ser útiles.

Las terapias no farmacológicas (TNFs) son otra forma de intervenir en los pacientes con EA leve, abarcan un amplio abanico de posibilidades de intervención, cuya elección estará determinada por las necesidades individuales de cada enfermo en función de su deterioro. Las técnicas más utilizadas en la clínica son: entrenamiento y estimulación cognitiva (sesiones individuales, en grupo o computarizadas), rehabilitación cognitiva, reminiscencia, orientación a la realidad, uso de la música, ejercicio físico (caminar o ejercicio integral), intervenciones de componentes múltiples para la persona con demencia (estimulación cognitiva en grupo enriquecida, entrenamiento cognitivo en grupo o ejercicio físico y música enriquecida), entre otras (Olazarán et al, 2010).

El Informe Mundial del Alzheimer de 2011 (Prince et al, 2011) llega a la conclusión de que los ACIs junto con la TNFs pueden mejorar la función cognitiva en personas con EA leve, y por lo tanto, estas intervenciones deberían ser ofrecidas de forma rutinaria.

El apoyo y educación al cuidador es muy importante en la intervención, se pueden realizar sesiones individuales y en grupo para entrenar habilidades de afrontamiento para la convivencia con el enfermo en la vivienda o para personas institucionalizadas. Las intervenciones profesionales con el cuidador son básicas para proporcionarles estrategias de manejo (Olazarán et al, 2010).

En más del 80% de los casos, el cuidado de los pacientes con EA lo realiza la familia. Distintos estudios sobre el coste que genera la EA concluyen que la mayoría del gasto lo asume la familia y que este aumenta a medida que avanza la enfermedad (Jorgensen et al, 2008; López-Pousa et al, 2004; Boada et al, 1999; Jönsson et al, 2006; Georges et al, 2008). Para la sanidad pública y los servicios sociales el coste económico aumenta exponencialmente a medida que se incrementa el deterioro cognitivo, del mismo modo que se incrementa el uso de recursos sociosanitarios (Jorgensen et al, 2008).

Según datos del Ministerio de Sanidad, en el año 2005 el gasto sanitario total de España fue de 75.307 millones de euros, el 7% del PIB.

3.2.- PRIMERA FASE DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y ABORDAJE TERAPEÚTICO

Las características clínicas de la primera fase de la EA corresponden a los estadios 4 y 5 de la Escala de Deterioro Global (GDS) de Reisberg. En estas etapas la persona necesita ayuda para realizar y participar en tareas complejas e instrumentales de la vida diaria. Puede presentar desorientación en el tiempo y en el espacio, la negación es el mecanismo de defensa dominante, se observa una disminución del afecto y se da un

abandono de las situaciones más exigentes. La persona con EA no requiere asistencia ni en el aseo ni para comer, pero puede tener alguna dificultad en la elección de la indumentaria adecuada (Reisberg et al, 1982).

El principal abordaje terapéutico en este momento de la enfermedad es el tratamiento farmacológico y el no farmacológico, para intentar frenar el deterioro y garantizar la independencia de la persona el mayor tiempo posible.

3.2.1.- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO (TF)

La primera fase de la EA es el momento de iniciar el tratamiento farmacológico con ACIs. (Daniel et al, 2000; Raskind et al, 1999). En el prosencéfalo basal, las neuronas del núcleo basal de Meynert, son una importante fuente de inervación colinérgica a la corteza cerebral. Whitehouse el al. (1982) encontraron que estas neuronas se degeneran selectivamente (> 70 %) en pacientes con EA (Whitehouse et al, 1982; Whitehouse et al, 2006). Durante las dos últimos décadas, se ha investigado la orientación terapéutica de los ACIs precursores de colina, la estimulación colinérgica postsináptica con agonistas muscarínicos y la estimulación presináptica colinérgica con agonistas nicotínicos (Herbert et al, 2000). Los principales ACIs son:

A.- **Donepezilo (DPZ)**: pertenece a la segunda generación de ACIs y aporta un beneficio notable, mayor tolerancia y seguridad y menor complejidad en la administración. Es una piperidina, inhibidor reversible y selectivo de la acetilcolinesterasa (ACE), sin hepatotoxicidad. Es de vida media más larga, de forma que es suficiente una toma al día (Ayuso et al, 2007). Se aconseja su uso en la fase leve y moderada de la EA (Portalfarma, 2012).

Éste es el fármaco más ampliamente utilizado para esta enfermedad, como se muestra en el estudio observacional transversal de la población con EA, tratada con ACIs y/o

memantina en el Servicio Gallego de Salud (Portela-Romero etal, 2005) (Ver frecuencia de uso de medicamentos en ANEXO 3, Tabla 1).

B.- **Rivastigmina (RIV)**: inhibidor pseudoirreversible de la ACE y de la butilcolinesterasa, actúa selectivamente sobre el hipocampo y el córtex cerebral (Tárraga, 2003). Se administra en dos tomas al día (Ayuso et al, 2007). Está autorizado para el tratamiento de la EA leve o moderadamente grave.

C.- **Galantamina (GAL)**: inhibidor reversible de la ACE y modulador de los receptores nicotínicos alostéricos. Se administra en dos tomas al día (Ayuso et al, 2007). Se recomienda su uso en la fase leve y moderada de la EA (Portalfarma, 2012).

Por lo general, la forma de tratamiento de los ACIs es por vía oral, se inician con dosis bajas para minimizar los efectos secundarios: enrojecimiento facial, dispepsia, náuseas, vómitos, diarrea, etc. La dosis se va ajustando hasta conseguir la máxima tolerancia (Mulugeta et al, 2003).

Los parches transdérmicos son una forma de tratamiento que puede proporcionar un suministro más óptimo del fármaco. En el estudio de Winbland et al. (2007) sobre el tratamiento con Exelon Transdérmico ®, de 24 semanas de duración, en la EA (IDEAL), se mostraron resultados similares en cuanto a la eficacia del parche de rivastigmina en comparación con la dosis alta de la cápsula. Los parches transdérmicos suelen producir menos efectos adversos.

La descarga excesiva de glutamato está asociada a neurodegeneración en enfermos de Alzheimer crónicos. El **clorhidrato de memantina** es un antagonista no competitivo del receptor glutamatérgico NMDA, que ha demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de la EA en estado avanzado (Reisberg et al, 2003).

La memantina tiene un efecto beneficioso pequeño a los 6 meses en la EA moderada a grave. La indicación de memantina en el momento actual está restringida a pacientes con EA probable o posible, siguiendo los criterios NINCDS-ADRA, en estadios de moderado a grave (puntuación en el MMSE < 20; GDS 5 ó 6) (Ayuso et al, 2007). (Ver tabla de características farmacológicas en ANEXO 3, Tabla 2).

El TF tiene como objetivo restablecer la activación de neurotransmisores en las regiones dañadas del cerebro, pero su efecto no es lo suficientemente rápido como para permitir la reorganización del SN. Esto probablemente explica por qué los tratamientos con fármacos no pueden prevenir el deterioro cognitivo a largo plazo (Nobili et al, 2002).

Para buscar la prevalencia del uso de fármacos para la demencia se puede recurrir a BIFAP, base de datos que contiene información aportada por médicos de atención primaria del Sistema Nacional de Salud Española, con la finalidad de utilizarla para realizar estudios farmacoepidemiológicos (de Abajo, 1997). A través de esta fuente de datos, Bonis et al. (2013) estimaron la prevalencia de este tipo de fármacos en el periodo de años comprendidos entre 2002-2011. Los resultados indican que el uso de fármacos para la demencia aumentó del 0,86% al 2.4% en mayores de 65 años y del 23,13% al 41,12% en pacientes diagnosticados de demencia. El donepezilo fue el fármaco más utilizado (Ver tabla de prevalencia de fármacos en ANEXO 3, Tabla 3).

3.2.2.- TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO (TNF)

Es en la fase de EA incipiente donde el trabajo cognitivo da mejor resultado. En el pasado, los términos “entrenamiento cognitivo”, “estimulación cognitiva” y “rehabilitación cognitiva” se han utilizado casi de manera intercambiable, Clare y Woods (2004) establecieron las siguientes definiciones:

a) **Estimulación cognitiva**: participar en una serie de actividades y discusiones (normalmente en un grupo) dirigidas a la mejora general del funcionamiento cognitivo y social del paciente.

b) **Entrenamiento cognitivo**: práctica guiada en un conjunto de tareas estándar, diseñadas para reflejar funciones cognitivas particulares, con una escala de distintos niveles de dificultad para adaptarse a la capacidad individual de la persona. Esta forma de intervención está cada vez más disponible a través de paquetes computarizados (por ejemplo Peretz et al, 2011). Un supuesto subyacente del entrenamiento cognitivo es que la práctica tiene el potencial de mejorar, o al menos mantener, el funcionamiento en el dominio dado. Una suposición adicional es que los efectos de la práctica serán generalizables más allá del contexto de formación inmediata.

c) **Rehabilitación cognitiva**: es un enfoque individualizado donde se identifican las metas personalmente relevantes y en el que el terapeuta trabaja con el enfermo y su familia elaborando estrategias para hacer frente al deterioro (Clare & Woods, 2004). Se hace hincapié en la mejora de las actividades en la vida diaria, la construcción de fortalezas personales y el desarrollo de formas de compensación del sujeto (Aguirre et al. 2013). El énfasis no está en la mejora del rendimiento en tareas de desarrollo cognitivo como tal, sino en mejorar el funcionamiento en el contexto cotidiano.

Los enfoques de rehabilitación cognitiva tienden a ser implementados en entornos del mundo real, ya que no hay una suposición implícita de que los cambios producidos en un escenario determinado se vayan a generalizar a otros (Bahar-Fuchs et al, 2013).

Las TNFs no sólo van dirigidas al paciente con EA, sino que también se pueden beneficiar de ellas los cuidadores formales e informales del enfermo. En función del

destinatario se plantearán distintas técnicas y sus objetivos (Ver técnicas de TNFs en ANEXO 4).

La mayoría de los trabajos que valoran la eficacia y la efectividad de intervenciones no farmacológicas tienen unos resultados positivos. De hecho, son intervenciones que con pequeñas inversiones benefician de manera muy evidente distintos aspectos: demoran la institucionalización y mejoran las funciones cognitivas, proporcionan mayor autonomía para las actividades de la vida diaria, influyen sobre las alteraciones conductuales (Olazaran et al, 2010), mejoran la comunicación, la interacción social y proporcionan bienestar y calidad de vida al paciente y su cuidador (Aguirre et al, 2013).

El tratamiento debe ser introducido de forma gradual, progresiva y pautada, haciendo mayor hincapié en las áreas donde la persona presenta mayor dificultad en la ejecución de tareas de la vida cotidiana. El trabajo sobre la memoria y sus funciones es el primero donde generalmente se empieza la aplicación de TNFs (Tárraga et al, 1991). Del mismo modo, la estimulación de la atención, el lenguaje y la orientación pueden ser potencialmente útiles para el tratamiento, ya que no sólo ralentizan la enfermedad, sino que también mejoran las funciones cognitivas y el rendimiento (Bottino el al, 2004).

Este momento de la intervención es el idóneo para involucrar a la familia en la asistencia, participando en la planificación y toma de decisines en el proceso terapéutico. De esta forma se crea en el marco familiar un ambiente de apoyo dotado de la adecuada capacidad readaptativa (Radebaugh et al, 1996).

3.3.- RESULTADOS DE LA INTERVENCIÓN

Los estudios analizados en esta revisión teórica se centran en la comparación de la eficacia del tratamiento farmacológico, no farmacológico y el combinado en la primera fase de la enfermedad de Alzheimer.

Los resultados de los estudios revisados se dividen en diferentes ámbitos. Para representar de forma más clara estos resultados el análisis se ha dividido en los diferentes criterios que miden las distintas investigaciones. Cuando se lleva a cabo una intervención con pacientes con EA se pretende obtener beneficios en distintos ámbitos, como el rendimiento cognitivo, el estado de ánimo, el funcionamiento global, los cambios cerebrales, las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria y el retraso de la institucionalización, así como en el estado emocional de los cuidadores y la calidad de vida y la permanencia de las mejoras a largo plazo en ambos. (Ver tabla resumen de criterios y artículos en ANEXO 5)

3.3.1.- RENDIMIENTO COGNITIVO DE LOS PACIENTES

El rendimiento cognitivo se mide en prácticamente todos los estudios analizados que aplican intervención en sus distintas formas, tanto en la forma independiente de TF y TNF como en la terapia combinada de fármaco y TNF. El mantenimiento o mejora cognitiva es el principal objetivo que se pretende conseguir con la población de EA leve. Las pruebas que más se utilizan para medir el rendimiento cognitivo son: el Mini-Examen del Estado Mental (MMSE), la subescala cognitiva de la Escala de Evaluación de Alzheimer (ADAS-cog), Foward and Backward Digit Span from Wechsler Memory Revised Scale (WMS-R), Trail Making Test (TMT), Fuld Object Memory Evaluation (FOME), 30-item Boston Naming Test (BNT), Physical Performance test (PPT) de Reuben y Siu, test de alteración de memoria (TAM), Hasegawa Dementia Scale Revised (HDS -R) y Canadian Occupational Performance Measure (COMP).

3.3.1.1.- Tratamiento farmacológico

La tesis de Requena (2003) se ha considerado de especial interés para esta revisión ya que se llevaron a cabo dos estudios con enfermos de Alzheimer en los cuales se medían

varios criterios de los aquí analizados. En el estudio I, los resultados del grupo que sólo recibió TF y del grupo que no recibió ningún tratamiento son parecidos, en ambos la diferencia de medias pre y post-tratamiento en el MMSE es más baja, con un ligero aumento de la desviación. Del mismo modo, en las medidas pre y post del ADAS-cog observamos como las puntuaciones suben con un aumento de la desviación. Todo ello indica un empeoramiento en el rendimiento cognitivo, siendo más acusado en el grupo que no recibe ningún tratamiento. (Ver resultados del estudio I en ANEXO 6, Tabla 1).

En el estudio II se dividieron los sujetos en función del deterioro global que se presenta en la escala FAST. En los dos grupos que sólo recibieron TF, uno con un nivel en el FAST entre I y III y el otro con niveles entre IV y VII, los resultados de la diferencia de medias pre y post-tratamiento en el MMSE bajan con un leve aumento en la desviación. Del mismo modo, las puntuaciones pre y post en el ADAS-cog suben con un aumento de la desviación. Estos datos muestran un ligero empeoramiento en el rendimiento cognitivo en el grupo menos deteriorado y un declive más notable en el grupo de enfermedad más avanzada. (Ver resultados del estudio II en ANEXO 6, Tabla 2).

En el estudio de Molinuevo et al. (2011) se evaluaron los resultados cognitivos del tratamiento de DPZ en pacientes con la EA leve (MMSE $\geq$ 21) y moderada (MMSE $<$ 21). Los resultados medidos a través del MMSE y el TAM se mantienen estables a lo largo de 6 meses. El efecto beneficioso del TF es mayor para el grupo con EA leve (p = 0,0401) que para el grupo con EA moderada. Las mejoras del MMSE se reflejan en orientación y en dominios de memoria y lenguaje. Ocurre lo mismo con las puntuaciones del TAM, los pacientes con EA leve mejoran en los dominios temporal, orientación y memoria semántica de forma significativa, en comparación con EA moderada. Estos datos sugieren que el TF es más beneficioso cuando es utilizado desde el comienzo de la enfermedad que durante el curso de la misma.

En el estudio de Requena et al. (2004) el grupo de personas con EA que sólo recibió TF presentó deterioro cognitivo en las puntuaciones obtenidas en la segunda evaluación, MMSE ($t = 6{,}90$, d.f. = 29, $p < 0.001$) y ADAS-cog ($t = -5.59$, d.f. = 29, $p < 0{,}001$). Ocurre lo mismo en el grupo que no recibió ningún tratamiento, el cual empeoró en todas las medidas cognitivas, MMSE ($t = 6{,}30$, d.f. = 17, $p < 0.001$) y ADAS-cog ($t = -7.47$, d.f. = 17, $p < 0{,}001$).

3.3.1.2.- Tratamiento no farmacológico

En la revisión de Olazarán et al. (2010) se indica cómo el entrenamiento de las capacidades cognitivas específicas en grupos pequeños (formación cognitiva y sesiones de grupo) produjeron una mejora específica de las habilidades cognitivas. Los estudios de Günther et al. (1991) y Zarit et al. (1982) demostraron mejora verbal y aprendizaje visual después de enseñar estrategias de memoria a un grupo de pacientes con EA.

Quayhagen et al. (2000) demostraron efectos positivos sobre la cognición cuando el entrenamiento cognitivo en sesiones individuales se realizó en casa por el cuidador.

Spector et al. (2003) indican que en las sesiones de grupo de estimulación cognitiva se produjeron mejoras significativas en las medidas de la atención, la memoria, la orientación, el lenguaje y la cognición general. El aumento de la estimulación cognitiva con otros componentes, como la relajación, produjo beneficios en la cognición general.

3.3.1.3.- Tratamiento combinado (TC)

La intervención combinada de TF y TNF produce efectos beneficiosos en el rendimiento cognitivo de los pacientes con EA en fase leve, como se puede comprobar en las siguientes investigaciones:

En el estudio de Rozzini et al. (2007) se muestra como los sujetos con Deterioro Cognitivo Leve (DCL) que no recibieron tratamiento mantuvieron su estado cognitivo, funcional y conductual después de un año, mientras que el grupo tratado con entrenamiento neuropsicológico (TNP) y ACIs mejoró en áreas cognitivas, como la memoria episódica (historia breve 7.5 ± 2.6 vs 11,0 ± 3,5; $p < 0,01$), el razonamiento abstracto (matrices coloreadas de Raven 24,2 ± 3,1 vs 26,6 ± 4,2; $p < 0,02$) y en los trastornos del comportamiento (NPI 18,7 ± 7,9 vs 10,7 ± 7,0; $p < 0,016$). Según estos datos se puede decir que el TC mejora el rendimiento cognitivo en pacientes con DCL.

En la tesis de Requena (2003) se llevaron a cabo dos estudios, los resultados del estudio I en el grupo que recibió TC (DPZ y estimulación cognitiva) y en el grupo que sólo recibió estimulación cognitiva son parecidos, en ambos grupos la diferencia de medias pre y post-tratamiento en el MMSE sube, manteniéndose los datos agrupados en valores más altos. Así mismo, las puntuaciones pre y post en el ADAS-cog bajan, con un ligero descenso de la desviación, por lo que se agrupan en valores más bajos. Estos datos muestran una clara mejoría en el rendimiento cognitivo, siendo más acentuada en el grupo que recibió TC. (Ver resultados del estudio I en ANEXO 6, Tabla 3).

En el estudio II, los resultados de los dos grupos que recibieron TC, uno con un nivel en el FAST entre I y III y el otro con niveles entre IV y VII, muestran cómo la diferencia de medias pre y post-tratamiento en el MMSE sube. Del mismo modo, las medias pre y post del ADAS-cog bajan, agrupándose en valores más bajos. Estos datos muestran una mejora en el rendimiento cognitivo en ambos grupos, siendo más notable en el grupo con menor deterioro. (Ver resultados del estudio II en ANEXO 6, Tabla 4).

Bottino et al. (2005) hallaron cambios significativos en el grupo de sujetos con EA leve que recibieron TC de rivastigmina más rehabilitación cognitiva y apoyo a los cuidadores. Los sujetos mejoraron en el MMSE ($p = 0.047$), en la prueba de retención

de dígitos hacia atrás (p = 0,018) y en el ADAS-Cog. Este grupo también obtuvo rendimiento ligeramente mejor en la atención (WMS-R y TMT-A), la memoria (FOME), el lenguaje (BNT) y el cociente intelectual estimado, en comparación con el grupo control que sólo recibió TF.

Onder et al. (2005) observaron que la orientación a la realidad (OR) parece tener un efecto beneficioso sobre la cognición. En el grupo de TC (DPZ más OR) la puntuación en el MMSE mostró una leve mejoría (0,2 puntos, s.e.=0,4) en comparación con la disminución de 1,1 puntos (s.e. = 0,4) en el grupo control (p=0,02) que sólo recibió DPZ. Del mismo modo, la puntuación en el ADAS-cog mejoró en 0,4 puntos (s.e=0,8) en el grupo de TC y disminuyó en 2,5 puntos (s.e.=0,8) en el grupo control (p = 0,01).

Así mismo, Giordano et al. (2010) también aplicaron terapia de OR intensiva y reactivación física en pacientes con EA leve, durante 3 semanas, que habían iniciado tratamiento con DPZ. Los resultados muestran, que el grupo que recibió TC (OR diaria y reactivación física con el cuidador) aumentó en el MMSE (de M de 17,1 ± 0,6 a 19,6 ± 0,3) al final del período de entrenamiento (T = 21 días). No hubo cambios significativos en el MMSE en el grupo de pacientes tratados sólo con TF. El ADAS-cog también mostró una significativa mejoría en el grupo TC (de M de 41,1 ± 1,4 a 31,6 ± 1.2) al final del programa de formación (p < 0,001), hubo una tendencia a la mejoría del ADAS-cog en el grupo control que no alcanzó significación estadística (p = 0,23). Las puntuaciones en el PPT aumentaron significativamente después de la TC al final del período de formación (p < 0,001), en el grupo control sólo el PPT aumentó significativamente (p < 0,001).

Requena et al. (2004) hallaron que los sujetos con EA que recibieron TC (DPZ más estimulación cognitiva) habían tenido una mejor respuesta que los que no recibieron ningún entrenamiento cognitivo. El grupo que recibió TC mejoró en todas las pruebas

pos-tratamiento: MMSE ($t = -2,29$, d.f. = 19, $p < 0,05$) y ADAS-cog ($t = 3,4$, d.f. = 19, $p < 0,005$). Del mismo modo, el grupo que recibió solo estimulación cognitiva, también mejoró en todas las medidas, MMSE ($t = -6,56$, d.f. = 17, $p < 0,001$) y ADAS-cog ($t = 2,78$, d.f. = 17, $p < 0.005$).

En el estudio de Bond-Chapman et al. (2004) se evaluó en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) a EA moderada (MMSE de 12 - 28), el efecto combinado de un programa de comunicación cognitiva junto con DPZ, en comparación con un grupo de tratamiento sólo con DPZ. Las puntuaciones muestran en el ADAS-cog que el grupo que recibió TC está menos alterado (M = 18.56, DT = 5.72) que el grupo sólo de DPZ (M = 21.92, DT = 5,57), $p = 0,0431$. Del mismo modo, el grupo de TC mantuvo el nivel de rendimiento en el MMSE más de un año, mientras que el grupo sólo de DPZ mostró una disminución significativa con respecto al valor inicial.

Los resultados del estudio de Matsuda et al. (2010) fueron relevantes en la prueba HDS-R en el grupo de TC (estimulación cognitiva más DPZ), ya que aumentaron significativamente durante el período de intervención, mientras que las puntuaciones para el grupo control (sólo DPZ) no aumentaron. El principal efecto significativo fue para el grupo combinado ($F_{1, 30} = 9.09$, MSe = 6,18 y $P < 0,01$), pero no significativo para el grupo de control. Los resultados de los valores posteriores al tratamiento del grupo TC (M = 1,90, DT = 3,51) fue significativamente mayor que la del grupos control ((M = -1,28, DT = 4,13), $F_{1, 47} = 8,202$, MSe = 14.05, $P < 0,01$). Las diferencias entre las medidas de las puntuaciones pre y post-tratamiento de HDS – R fueron mayores para el grupo de TC que para el grupo control.

Tárraga et al. (2006) evaluaron a un grupo de personas con EA leve que estaban recibiendo tratamiento estable con ACIs. Los resultados muestran, después de 12 semanas, que los pacientes tratados con el Sistema Multimedia Interactivo basado en el

Progarma Smartbrain por Internet (IMIS) y un programa integrado de psicoestimulación (PPI) habían mejorado las puntuaciones en el ADAS-cog ($F_{2, 42}$ = 7.05, p = 0,002, r = 0,50) y en el MMSE ($F_{2, 42}$ = 10,3, p = 0,001, r = 0,57). Los pacientes tratados sólo con PPI tuvieron un mejor resultado que los tratados sólo con ACIs. Todos los pacientes que recibieron IMIS mejoraron las puntuaciones en todas las tareas individuales, lograron mayores niveles de dificultad en todos los casos y mostraron mejoras en todos los dominios cognitivos, pero especialmente en las medidas de atención y memoria.

Clare et al. (2010) evaluaron a personas con EA en fase leve que están tomando de forma continua ACIs (DPZ, RIV y GAL). Los sujetos se dividieron en tres grupos: rehabilitación cognitiva (RC), terapia de relajación individual (TR) y ningún tratamiento (NT). Se calculó el tamaño del efecto para el rendimiento medido a través de la escala COMP, para los grupos de RC vs TR 1.175 (IC 95%: 0.526–1.823) y para los grupos de RC vs NT 0.908 (IC 95%: 0.248–1.568). Así mismo también se calculó el tamaño del efecto para la satisfacción medida a través de la escala COMP para los grupos de RC vs RT 1.222 (IC 95%: 0.569–1.874) y para los grupos de RC vs NT 0.865 (IC 95%: 0.208–1.521). Lo que indica que el grupo de RC muestra un tamaño del efecto mayor en comparación con los otros grupos.

3.3.1.4.- Resumen

El TF es útil en la primera fase de la EA ya que estabiliza el deterioro cognitivo, como se observa en el estudio de Molinuevo et al. (2011), pero no produce mejoras significativas de la enfermedad.

Las TNFs aplicadas de forma independiente producen mayor beneficio que la no aplicación de ningún tratamiento y también produce mejores resultados que la

aplicación sólo del fármaco, como se puede observar en los estudios llevados a cabo en la tesis de Requena (2003).

Sin embargo, los cambios más significativos se pueden observar en los resultados del TC, esta forma de intervención es mucho más eficaz en los diferentes momentos de evolución de la enfermedad, siendo de especial importancia al comienzo de la misma. La combinación de tratamiento produce estabilización o mejora del déficit y del rendimiento cognitivo, como se ha podido demostrar a través de la aplicación de pruebas como el MMSE y el ADAS-cog, entre otras. En el estudio de Clare et al. (2010) se muestra un tamaño del efecto importante para el grupo de TC que recibe RC en comparación con los otros grupos. (Ver tabla resumen en ANEXO 7).

3.3.2.- ESTADO DE ÁNIMO DE LOS PACIENTES

La prevalencia de la depresión en personas con EA asciende al 20-25% (Lyketsos et al, 2002). Los estudios sobre la evolución de los síntomas depresivos en la EA han hallado un aumento de los mismos en la primera fase de la enfermedad, lo cual se ha relacionado con una mayor consciencia del deterioro por parte de los pacientes (Berger et al, 1999; Chemerinski et al, 2001). La valoración del estado de ánimo en la primera fase de la EA es muy importante. Para la medición de la depresión en la mayoría de los estudios revisados se ha utilizado la Escala de Depresión Geriátrica (GDS) de Yesavage y para la medición de la ansiedad y la depresión se puede utilizar la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). En esta fase de la enfermedad, la apatía y la irritabilidad son muy frecuentes, para la medición de estos síntomas se utiliza el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) de Cummings et al. (1994).

En el estudio de Rozzini et al. (2007) se evaluó a un grupo de sujetos con DCL, el grupo que recibió TC de entrenamiento neuropsicológico (TNP) y ACIs se observó una

reducción de la depresión ($p < 0,05$), la ansiedad ($p < 0,005$) y la apatía ($p < 0,05$) evaluado mediante el NPI. El tratamiento también mejoró los síntomas depresivos evaluados con la GDS (3,5 ± 2,1 vs 2,2 ± 1,3; $p < 0,02$). Los pacientes tratados sólo con los ACIs manifestaron, en el seguimiento, menos síntomas depresivos que al inicio del estudio (GDS 4,4 ±2,6 vs 3,5± 2,7; $p < 0,05$).

En la tesis de Requena (2003) se llevaron a cabo dos estudios, en el estudio I los resultados del área afectiva mejoraron después de la aplicación de la intervención en los cuatro grupos de investigación, tanto en el grupo de TC (DPZ más estimulación cognitiva), en el grupo sólo de estimulación cognitiva, en el que sólo recibió TF y en el que no recibió ningún tratamiento. Todos ellos muestran en la valoración pre y post-intervención de la depresión (GDS) puntuaciones más bajas.

En todos los grupos existe una mejoría en el estado de ánimo, siendo más notable en el grupo que recibió TC (5,6 puntos de diferencia), seguido del grupo que sólo obtuvo estimulación cognitiva (3,33 puntos de diferencia), continuando por el que sólo recibió TF (2,03 puntos de diferencia) y por último, el grupo que no recibió ningún tratamiento (1,3 puntos de diferencia). (Ver resultados del estudio I en ANENO 6, Tabla 5).

En el estudio II se dividieron los sujetos en función del deterioro global que se presenta en la escala FAST. En todos los grupos de investigación se produce una mejora en el estado de ánimo después de la intervención, tanto en los grupos que reciben TC como en los que sólo reciben TF. Esta mejoría también se percibe en las distintas fases de evolución de la enfermedad, tanto en los grupos con niveles en FAST entre I y III como en los grupos con niveles entre IV y VII. Estos cuatro grupos presentan resultados pre y post-tratamiento en la depresión (GDS) más bajos.

Estos datos muestran en todos los grupos una mejora en el estado de ánimo, siendo más notable en los grupos que recibieron TC (nivel FAST entre I y III = 5,14 puntos de diferencia; nivel FAST entre IV y VII = 6,67 puntos de diferencia). Seguido de los dos grupos que sólo reciben TF (nivel FAST entre I y III = 3,06 puntos de diferencia; nivel FAST entre IV y VII = 0,85 puntos de diferencia). (Ver resultados del estudio II en ANEXO 6, Tabla 6).

Bond-Chapman et al. (2004) evaluaron los síntomas emocionales en un grupo de pacientes con DCL a EA moderada mediante la medición del NPI. La valoración se llevó a cabo después de aplicar un programa de intervención combinada (DPZ más estimulación cognitiva) a un grupo y al otro sólo se le administró DPZ. La puntuación NPI se basa en las calificaciones derivadas de las entrevistas con los cuidadores en cuanto al paciente y a la presencia de comportamientos específicos. Se evalúa la frecuencia y la gravedad de un determinado comportamiento en un individuo (Índice de Severidad [NPI-SI]) como la apatía o la irritabilidad, así como la cantidad de angustia que el comportamiento causa en el cuidador (Angustia del Cuidador [NPI-CGD]).

En el NPI-SI general no se encontraron resultados significativos, mientras que en la puntuación global del NPI-CGD se reveló una interacción significativa de grupo × tiempo. Ésta misma interacción fue encontrada también en la subescala de irritabilidad, tanto en el NPI-SI como en NPI-CGD. La puntuación del cambio de Apatía (SI) para el grupo de TC obtuvo significación, lo que sugiere la reducción de la apatía en el tiempo. Además, se observó una tendencia al aumento de la Irritabilidad (SI) en el grupo sólo de DPZ. (Ver resultados en ANEXO 6, Tabla 7).

En el estudio de Requena et al. (2004) los resultados para el estado afectivo después de la intervención, mostraron una mejora importante para todos los grupos, tanto los que recibieron TC (DPZ y estimulación cognitiva) como los que sólo recibieron fármaco. El

grupo que recibió TC presentó la mejora de estado de ánimo más significativa en la GDS ($t = 4,07$, d.f. = 19, $p < 0.005$), seguido de los grupos que sólo recibieron fármaco o estimulación cognitiva, como mostró la GDS ($t = 3.06$, d.f. = 17, $p < 0,01$) y el grupo que no recibió ningún tratamiento presentó en la GDS ($t = 3,70$, d.f. = 17, $p < 0,01$), estos datos indican una mejoría en el estado de ánimo en todos los grupos. Los datos presentados indican que el TC produce una mejora más acentuada en el estado de ánimo de los pacientes con EA en comparación con el resto de grupos.

Clare et al. (2010) evaluaron a personas con EA en fase leve que están tomando de forma continua ACIs (DPZ, RIV y GAL). Los sujetos se dividieron en tres grupos: rehabilitación cognitiva (RC), terapia de relajación individual (TR) y ningún tratamiento (NT). Las puntuaciones pre y post-intervención en el estado de ánimo muestran efectos globales significativos en los tres grupos para el HADS ansiedad ($F_{2, 60} = 4,07$, $p = 0,022$). Aunque la ansiedad disminuyó en todos los grupos después de la intervención, la disminución fue significativamente mayor para NT que para TR (1.246 ± 1.122). El tamaño del efecto para la ansiedad medido a través del HADS en los grupos de NT vs TR 0.826 (0.209–1.442), lo que indica que el grupo de NT presenta menos ansiedad que el grupo de TR.

3.3.2.1.- Resumen

Los resultados generales de los estudios analizados muestran una mejora del estado de ánimo en todos los grupos, independientemente del tratamiento llevado a cabo. Pero haciendo un análisis más detallado se puede comprobar como los resultados más significativos en el estado de ánimo, medido a través de la GDS, se encuentran entre los pacientes que recibieron TC (5,6 puntos de diferencia), seguido de los que únicamente recibieron estimulación cognitiva (3,33 puntos de diferencia) o TF (2,03 puntos de diferencia) y por último, los que no recibieron ningún tratamiento (1,3 puntos de

diferencia), como se puede comprobar en el estudio I de Requena (2003). Así mismo, la ansiedad también mejora después de la intervención en todos los grupos del estudio de Clare et al. (2010), pero los resultados más notables se encontraron en el grupo de TC.

Diferencias más claras entre los grupos se encuentran en el estudio de Bond-Chapman (2004), en el que se observa como la apatía disminuyó en el grupo que recibió TC mientras que la irritabilidad aumentó en el grupo que sólo recibió TF.

3.3.3.- FUNCIONAMIENTO GLOBAL

El funcionamiento global de las personas con EA se puede medir a través de distintas escalas. Situar a los sujetos en estas escalas es importante para conocer el nivel de deterioro que presentan. Las más utilizadas son el Clinician Interview-Based Impression of Change (CIBIC) de Schneider et al. (1997), la Functional Assessment Stating (FAST) y la escala de deterioro global (GDS), ambas de Reisberg.

En la tesis de Requena (2003) se llevaron a cabo dos estudios. En el estudio I los resultados del nivel de deterioro clínico evolutivo medidos mediante la escala FAST, antes y después de la aplicación de un TC (DPZ más estimulación cognitiva) a un grupo, y a otro sólo estimulación cognitiva, muestran como las medias bajan sin apreciables cambios en la desviación, por lo que se mantienen agrupados en valores más bajos. En ambos grupos se muestra una mejora del funcionamiento global.

No ocurre lo mismo en el grupo que sólo recibió TF y en el que no recibió ningún tratamiento, los resultados pre y post en el FAST, en ambos grupos, suben sin cambios en la desviación, por lo que se mantienen agrupados en valores más altos. Estos datos muestran un deterioro evolutivo. (Ver resultados del estudio I en ANEXO 6, Tabla 8).

En el estudio II se dividieron los sujetos en función del deterioro global que se presenta en la escala FAST. En los dos grupos que recibieron TC, uno con un nivel en el FAST

entre I y III y el otro con niveles entre IV y VII, las medias pre y post-tratamiento en la escala FAST bajan. En ambos grupos se puede observar una leve mejoría en el funcionamiento global.

Ocurre lo contrario en los grupos que recibieron sólo TF con un nivel FAST de I a III y en el grupo de IV a VII, los resultados muestran como las medias suben y se mantienen agrupadas en valores más altos. En ambos grupos se muestra un empeoramiento funcional, siendo ligeramente más acusado en el grupo más deteriorado (1 punto de diferencia) en comparación con el menos deteriorado (0,88 puntos de diferencia). (Ver resultados del estudio II en ANEXO 6, Tabla 9).

Bond-Chapman et al. (2004) hallaron en la evaluación mediante el CIBIC, a los 12 meses de la intervención, cambios en la línea de base ($p = 0,0002$). Las diferencias entre las puntuaciones, para el grupo de DPZ más estimulación en la comunicación cognitiva, fueron significativamente mayores que las del grupo sólo de DPZ (rango= -1-1 vs - 3-0, respectivamente). Con puntuaciones medias de -1 frente a -2, respectivamente.

En el estudio de Requena et al. (2004), los resultados para el grupo de pacientes con EA que recibió TC (DPZ más entrenamientos cognitivo), mejoró significativamente en la escala FAST ($t = 2,66$, d.f. = 19, $p < 0,05$). Ocurrió los mismo con el grupo que sólo recibió estimulación cognitiva, aunque con resultados más modestos ($t = 4,61$, d.f. = 17, $p < 0.001$). Sin embargo, el grupo que recibió únicamente TF presentó deterioro en esta prueba ($t = -9,81$, d.f. = 29, $p < 0.001$), ocurriendo los mismo con el grupo que no recibió ningún tratamiento ($t = -3,91$, d.f. = 17, $p < 0.002$).

3.3.3.1.- Resumen

El estado global de la persona con EA se ve afectado por el tipo de tratamiento al que se ve sometido. Los pacientes que reciben TC o entrenamiento cognitivo, de forma

independiente, muestran una mejora en las escalas FAST y CIBIC después de la intervención. Sin embargo, los sujetos que sólo recibieron TF o ningún tratamiento muestran un empeoramiento en estas escalas, siendo más acusado en el segundo grupo, como se puede comprobar en todos los estudios analizados en este apartado.

3.3.4.- CAMBIOS CEREBRALES

Los pacientes con EA en fase leve tienen capacidad de aprendizaje, de plasticidad cerebral y de compensar las funciones perdidas. Las investigaciones pretenden conseguir cambios visibles a nivel cerebral después de la intervención con pacientes con EA. Estos cambios pueden medirse a través de técnicas de neuroimagen como la Resonancia Magnética funcional (RMf), entre otras.

Tárraga et al. (2006) muestran que la plasticidad sigue siendo posible en pacientes con EA a nivel celular y que estos cambios pueden modificar la progresión de la enfermedad (Kemperman et al, 2002; Dekosky et al, 1990). La plasticidad celular podría proporcionar un sustrato sobre el que basarse las mejoras que se observan en su estudio.

Los estudios realizados por McKhann el al. (2002) y Kempermann et al. (2002) indican que el enriquecimiento ambiental facilita la neuroplasticidad cerebral. Los aspectos sensoriales en los programas de estimulación cognitiva aseguran que los pacientes tienen referencias continuas al presente.

Requena et al. (2004) administraron un programa a pacientes con EA que se basa en la repetición sistemática de patrones de comportamiento, que fueron gradualmente modificando la estructura cerebral del paciente. Los estudios indican que la repetición sistemática de dichos patrones de comportamiento produce una reorganización cortical (Liepert et al, 2000). Los resultados de este estudio confirman la influencia de la estimulación cognitiva en las funciones y la organización del sistema nervioso (SN).

En el estudio de Matsuda et al. (2010) se habla de la importancia de discutir sobre el mecanismo subyacente, responsable de los efectos beneficiosos de la terapia de estimulación cognitiva. El déficit cognitivo observado en los pacientes con EA se relacionan con los cambios profundos en la neurobiología del cerebro. Estudios neurobiológicos han mostrado un mayor impacto en la región frontoparietal y los lóbulos temporales que en el resto del cerebro (Kesslak et al, 1991; Lantons et al, 1994). La disminución del flujo sanguíneo cerebral regional (rCBF) en el frontal y en las cortezas de asociación temporales y parietales, es comúnmente observada en pacientes afectados por esta enfermedad aún en fase leve (Imran et al, 1999). Los ejercicios cognitivos realizados en este estudio han planteado la hipótesis de estar asociados con aumentos funcionales en cortezas de asociación, especialmente en los lóbulos frontal y temporal (Kawashima et al, 2005; Elfgren et al, 1998). La activación de estas cortezas, mediante la terapia de estimulación cognitiva, podría mejorar la fuerza de rCBF y el metabolismo en estas regiones, lo que podría provocar los efectos beneficiosos observados en este estudio.

Clare et al. (2010) evaluaron a personas con EA en fase leve que están tomando de forma continua ACIs (DNP, RIV y GAL). Los sujetos se dividen en tres grupos: rehabilitación cognitiva (RC), terapia de relajación individual (TR) y ningún tratamiento (NT). Un grupo de pacientes se sometieron a la exploración de RMf en la evaluación inicial y después de la intervención. Los resultados muestran que cuatro regiones cerebrales presentan activación relacionada con cambios después de la intervención:

- En el área fusiforme facial derecha hubo una interacción significativa de grupo (NT vs RC) x tiempo (inicial vs post-intervención). Estos efectos se pudieron observar tanto en la codificación como en el reconocimiento ($F_{1,16}$ = 21,34, p<0,0001; $F_{1,16}$ = 11,60, p<0,0001, respectivamente). El grupo de RC mostró un

aumento en el nivel dependiente de oxígeno en sangre (BOLD), lo que indica una mayor actividad cerebral después de la intervención, mientras que el grupo de NT mostró una actividad reducida.

- En la corteza del hipocampo derecho también se presenta una interacción significativa grupo x tiempo. Los efectos se pudieron observar en el reconocimiento ($F_{1, 15} = 27,26$, $p < 0.001$); el grupo de NT mostró una reducción de la actividad BOLD, mientras que el grupo de RC se mantuvo sin cambios.
- En la unión del parietal temporal derecho, hubo interacción significativa de grupo x tiempo. Los efectos se pueden observar tanto en la codificación como en el reconocimiento ($F_{1, 16} = 9.47$, $p < 0.001$; $F_{1, 16} = 38,66$, $p < 0.001$). El grupo de NT mostró una reducción de la actividad BOLD, mientras que el grupo de RC permanecido sin cambios.
- En la corteza prefrontal medial derecha también se produjo interacción significativa de grupo x tiempo. Los efectos se pueden observar en la codificación y en el reconocimiento ($F_{1, 16} = 6.00$, $p = 0.03$; $F_{1, 16} = 33,50$, $p < 0,001$, respectivamente). El grupo de NT mostró reducción de la actividad BOLD durante la codificación y el reconocimiento, mientras que el grupo de RC mostró un aumento durante el reconocimiento.

3.3.4.1.- Resumen

En la primera fase de la EA existe plasticidad cerebral y el enriquecimiento ambiental lo facilita, como se observa en los estudios McKhann el al. (2002) y Kempermann et al. (2002). La repetición sistemática de patrones de comportamiento favorece la reorganización cortical (Requena et al, 2004). En el estudio de Matsuda et al. (2010) se hipotetiza, que los ejercicios cognitivos pueden estar relacionados con aumentos

funcionales en cortezas de asociación y la activación de estas cortezas, mediante la terapia de estimulación cognitiva, podría mejorar la fuerza de rCBF y su metabolismo.

Clare et al. (2010) muestran cambios en sus pacientes medidos a través de RMf. En las siguientes regiones cerebrales se presenta una activación relacionada con cambios después de la intervención: en el área fusiforme facial derecha, en la corteza del hipocampo derecho, en la unión del parietal temporal derecho y en la corteza prefrontal medial derecha.

Los resultados apoyan la importancia de aplicar tratamientos de neurorrehabilitación en pacientes con EA en fase leve, este tratamiento se basa en la idea de que el SNC es capaz de recuperarse de algunas lesiones y los pacientes son capaces de volver a adquirir patrones perdidos de conducta.

3.3.5.- ACTIVIDADES BÁSICAS E INTRUMENTALES DE LA VIDA DIARIA

La evaluación de las actividades básicas (ABVD) e instrumentales de la vida diaria (AIVD) es muy importante en la EA leve, ya que el comienzo de la enfermedad se produce cuando interfiere en el funcionamiento cotidiano. Las principales escalas que miden estas variables, en los estudios revisados, son la Escala de Evaluación y Cambio Funcional de la EA (ADFACS) y la Escala de Vida Funcional Texas (TFLS).

3.3.5.1.- Tratamiento Farmacológico

Molinuevo et al. (2011) valoraron la terapia sólo con DPZ en pacientes con EA leve y moderada durante 6 meses. Las calificaciones de ADFACS totales muestran, tanto en las ABVD como en las AIVD, un empeoramiento significativo desde el inicio en todo el conjunto de la muestra y en cada grupo de gravedad, con mayor disminución en la puntuación de las AIVD en el grupo de EA moderada que en el de EA leve. En este último grupo se observa una disminución más lenta de las AIVD.

3.3.5.2.- Tratamiento no farmacológico

En la revisión de Olazarán la formación en mejora de las AVD se utiliza para mejorar el desempeño de estas actividades. Los resultados positivos de la intervención en comparación con el tratamiento habitual del grupo control, se informó en todos los estudios identificados.

Las intervenciones incluyeron: programación y provocación de la micción para reducir la incontinencia urinaria (Schnelle et al, 1990), asistencia graduada para mejorar la autonomía individual (Tappen et al, 1994), refuerzo durante las comidas para mejorar la independencia de comer (Coyne et al, 1997) y una intervención específica para ayudar a los residentes en la localización del comedor (McGilton et al, 2003). Las sesiones de grupo de estimulación cognitiva, reminiscencia y relajación, mejoraron la orientación de los pacientes después de 3 meses, mientras que las personas que reciben la atención habitual se habían deteriorado (Tadaka et al, 2004).

Una tendencia de menor deterioro de las AIVD se observó después de un año de estimulación cognitiva y ejercicios psicomotrices, utilizando como grupo control un apoyo mínimo (Olazarán et al, 2004).

3.3.5.3.- Tratamiento combinado

Giordano et al. (2010) no observaron cambios en el deterioro de las ABVD ni en las AIVD después del entrenamiento en terapia de OR intensiva, tanto en el grupo de TC (DPZ más terapia de OR) como en el grupo control (sólo DPZ).

Bond-Chapman et al. (2004) evaluaron las capacidades funcionales de pacientes con DCL a EA moderada, a través de la TFLS. Las actividades entrenadas en el programa fueron la participación en pasatiempos y la realización de actividades en casa que les

gustasen y que tuviesen capacidad de desempeñar. Los resultados de la investigación no alcanzaron significación para el grupo, el tiempo y para la interacción de ambos.

Con respecto a la evaluación de las puntuaciones del cambio, tanto el grupo de TC (DPZ más estimulación cognitiva) como el grupo sólo de DPZ, mostraron una disminución de la capacidad funcional desde la línea base hasta los 12 meses. Sin embargo, el grupo de TC disminuyó menos (cambio promedio -2,89 p = 0,0414) de lo que lo hizo el grupo sólo de DPZ (cambio promedio -6,86 p = 0,0014). Lo cual indica un efecto positivo de la intervención conjunta para las capacidades funcionales.

En el estudio de Bottino et al, (2004) se evaluó a personas con EA leve (MMSE 22.20 ± 2.17) y sus cuidadores. Todos los pacientes habían estado tomando rivastigmina durante al menos tres meses antes de ser asignado a las sesiones de rehabilitación cognitiva, y continuaron tomando la medicación durante todo el programa. Los resultados mostraron una mejora estadísticamente significativa (p = 0,04) en las AVD, medidas a través de la Prueba Funcional. Estos resultados apoyan la opinión de que la estimulación semanal es de gran ayuda en el tratamiento de la EA, no sólo para el retraso del progreso de la enfermedad, sino también para la mejora de las funciones de las AVD.

3.3.6.4.- Resumen

En el TF de las ABVD y de las AIVD se muestra un empeoramiento después de la intervención. Este empeoramiento es más acusado en el grupo de pacientes que tienen EA moderado que en el leve, como se puede comprobar en el estudio de Molinuevo et al. (2011). Sin embargo, en los estudios que se aplicó TNFs se puede comprobar como los resultados en las AVD son positivos en todos los grupos, se observa una mejora en los grupos que recibieron tratamiento y un empeoramiento en los que no lo recibieron.

En algunos de los estudios que se aplica TC no se encuentran mejoras significativas en esta variable. En el estudio de Giordano et al. (2010) no hay diferencias entre el grupo de tratamiento y el grupo control. En el estudio de Bond-Chapman et al. (2004) se encuentra una ligera mejoría en el grupo que recibió TC en comparación con el grupo control. Sin embargo, en el estudio de Bottino et al. (2004) sí se observan mejoras importantes en las AVD después de la intervención.

3.3.6.- RETRASO DE LA INSTITUCIONALIZACIÓN

El retraso del ingreso en una residencia es otro beneficio que se puede conseguir después de una intervención en pacientes con EA. Sin embargo, no existen prácticamente estudios que registren este resultado después del tratamiento.

La revisión de Olazarán et al. (2010) recoge tres estudios de alta calidad, con varios componentes de TNFs, que lograron retrasar la institucionalización de personas con EA leve a moderada, en comparación con la atención habitual (Lawton et al, 1989; Mittelman et al, 1993; Belle et al, 2006). Los componentes esenciales de estas intervenciones fueron evaluaciones individuales, información, asesoramiento y apoyo. Después de transcurridos 6 o 12 meses de la intervención, la tasa global de institucionalización fue de 10,6% en los grupos de intervención, en comparación con 14,9% en los grupos de control.

En el estudio de Mittelman et al. (2006), después de más de 11 años de intervención, el retraso del ingreso en una residencia de ancianos llegó a 557 días.

3.3.7.- ESTADO EMOCIONAL DE LOS CUIDADORES

Los cuidadores de personas con EA suelen presentar un estado de sobrecarga por la situación de cuidado. Esta sobrecarga hace que tengan altos niveles de estrés, ansiedad y depresión. La evaluación del estado de los cuidadores, después de la intervención en los

pacientes, es un dato importante en las investigaciones. Algunos test que evalúan el estado de los cuidadores son: Escalas de Hamilton de calificación para la Depresión (HRSD) de Hamilton (1967) y ansiedad (HRSA) de Hamilton (1959), Inventario de Carga del Cuidador de Novak et al. (1989) y la calidad de vida valorado mediante el Medical Outcomes Study 36 -item Short Form (SF- 36) de Tarlov et al. (1989).

En el estudio de Bottino et al. (2005), los cuidadores de pacientes de EA leve asistieron a sesiones de grupo de apoyo. Este grupo estaba dirigido a ofrecer apoyo y prevenir el estrés temprano causado por la carga de los cuidados, para compartir información sobre la enfermedad y cómo llevar el cuidado del paciente. Los resultados mostraron niveles más bajos en ansiedad y menos síntomas depresivos, aunque no fueron significativos. Esto sugiriere que las intervenciones de apoyo podrían reducir el nivel de síntomas psiquiátricos de los cuidadores y mejorar el bienestar de los pacientes.

En el estudio de Onder et al. (2005) los cuidadores del grupo de tratamiento fueron entrenados para ofrecer un programa de OR en casa, 3 días a la semana, 30 minutos al día durante 25 semanas. Se les invitó a estimular e involucrar a los pacientes en la comunicación basada en la realidad, mientras que el otro grupo era control. No hubo diferencia significativas entre los dos grupos de cuidadores en términos del declive en las puntuaciones del estado de ánimo, evaluado mediante la HRSD para depresión y la HRSA para ansiedad, el Inventario de Carga del Cuidador y SF- 36.

En la revisión de Olazarán et al. (2010) diferentes categorías de TNFs demostraron beneficios leves de humor en cuidadores de personas con EA. Para hacer frente al estrés derivado de la prestación de cuidados, se aplicaron varios programas: educación para cuidadores, resolución de problemas y técnicas de reestructuración cognitiva. Los resultados obtenidos, han producido respuestas positivas en los cuidadores que muestran niveles altos en depresión (Ostwald et al, 1999) o ansiedad (Akkerman et al, 2004) en la

línea base. Una asociación fue descrita entre la disminución emocional, la participación y la mejora en el estado de ánimo después del tratamiento (Hepburn et al 2001).

La educación de los cuidadores tenía especial éxito para las habilidades de afrontamiento en sesiones individuales. En especial cuando se realizaba con los cuidadores que presentaban morbilidad psicológica (Marriott et al, 2000) o cuando se utilizó el enfoque de orientación emocional (Sutcliffe et al, 1988).

El enriquecimiento de la educación con otros componentes (intervención multicomponente) también mejoró el humor de los cuidadores. Por ejemplo, en el estudio de Belle et al. (2006) después de 6 meses de la intervención, la prevalencia de la depresión clínica en los cuidadores que recibieron sesiones en casa de educación y que participaron en un grupo telefónico de apoyo fue menor, que la de los cuidadores que sólo habían recibido un apoyo mínimo (12,6 vs 22,7 %, p = 0,001).

3.3.7.1.- Resumen

La asistencia a los cuidadores es importante para disminuir la carga percibida por el cuidado y mejorar su estado de ánimo.

En los estudios analizados, los cuidadores que asisten a grupos de apoyo (Bottino et al. 2005 y Belle et al. 2006) y recibieron educación para el cuidado, resolución de problemas y técnicas de reestructuración cognitiva (Olzarán et al. 2010), mostraron mejoras en su estado de ánimo, presentaron niveles más bajos de ansiedad, menor cantidad de síntomas depresivos y adquirieron habilidades de afrontamiento.

3.3.8.- CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE Y DEL CUIDADOR

Mejorar la calidad de vida de los enfermos de Alzheimer y sus familias es uno de los objetivos más importantes que tienen las intervenciones. Dentro del ámbito de la calidad

de vida cabrían aspectos como el bienestar psicológico (afectos positivos y negativos), competencias de la conducta (aspectos cognitivos y funcionales), medio ambiente (cuidadores y situación de vida) y calidad de vida percibida en conjunto (Conde Sala, 2011). La calidad de vida se puede medir a través de la escala Quality of Life in Alzheimer's Disease (QOL) de Logsdon, Gibbons, McCurry, & Teri (1999).

Bond-Chapman et al. (2004) evaluaron los resultados para la calidad de vida en una investigación que se llevó a cabo con pacientes con DCL a EA moderado, a través de la escala QOL. La intervención en el programa consistió, en el grupo de TC (DPZ más estimulación cognitiva), en proporcionar esperanza a través de la educación a los participantes y sus familias sobre la EA y los avances en la investigación actual. Los resultados no fueron significativos para el enfermo de EA, el cuidador y la puntuación combinada. (Ver resultados del estudio en ANEXO 6, Tabla 10)

La intervención de Graff et al. (2007) fue dirigida a adaptar el entorno familiar a las capacidades de la persona con demencia y proporcionar asesoramiento continuo y apoyo a los cuidadores. Se llevaron a cabo intervenciones multicomponentes de TNFs en el hogar, para personas con discapacidad y su cuidador, mejorando la calidad de vida según la clasificación de la discapacidad.

Clare et al. (2010) evaluaron a personas con EA en fase leve que están tomando de forma continua ACIs (DPZ, RIV y GAL). Se dividieron en tres grupos: rehabilitación cognitiva (RC), terapia de relajación individual (TR) y ningún tratamiento (NT). Las puntuaciones pre y post-intervención en la escala QOL para el cuidador, muestran medidas significativamente diferentes entre los grupos después de la intervención ($F_{2, 21} = 10,76$, $p = 0.001$). Las puntuaciones para los cuidadores de los participantes de los grupos de RC y TR se mantuvieron cerca de los niveles iniciales, mientras que las puntuaciones de los cuidadores de los participantes del grupo de NT habían disminuido.

El tamaño del efecto medido a través de la escala QOL, en el dominio de las relaciones sociales muestra para los grupos de RC vs NT 1.894 (IC 95%: 0.735–3.053) y para los grupos de TR vs NT 2.528 (IC 95%: 1.068–3.989), lo cual indica un mayor tamaño del efecto en los grupos que recibieron RC y TR en comparación con el grupo de NT.

4.3.9.- MANTENIMIENTO DE LOS EFECTOS A LARGO PLAZO

Después de la intervención un objetivo fundamental es que los efectos se mantengan en el tiempo. Pero los beneficios a largo plazo son poco claros. El motivo principal es la falta de datos y pruebas de seguimiento que se necesitan para estimar estos efectos (Aguirre et al, 2013). La bibliografía existente, que mide los resultados de la intervención combinada después de un periodo de tiempo, se recoge a continuación.

En el estudio de Giordano et al. (2010) el grupo que recibió TC intensivo (terapia de OR, reactivación física y DPZ) en el hogar llevado a cabo por los cuidadores muestra, después de 2 meses de seguimiento, que el resultado del MMSE se mantuvo ($F = 21,8$, $p < 0,001$). En estos sujetos se encontró una mejora significativa en la sección del MMSE que explora la orientación temporal (de una M de 1,0 ± 0,04 a una M de 2,0 ± 0.05), la orientación espacial (de una M de 1,0 ± 0,04 a una M de 2,1 ± 0.05) y la atención (de una M de 2,0 ± 0,05 a una M de 3,1 ± 0.04).

Hernández et al. (2007) evaluaron la eficacia terapéutica en un grupo de pacientes diagnosticados de EA con nivel de FAST ≥ 4, al cabo de uno y dos años, mediante las escalas del MMSE, ADAS-Cog y FAST. Los resultados muestran que los grupos de tratamiento (combinado, sólo estimulación cognitiva y sólo farmacológico), mostraron cambios positivos frente al declive del grupo control (ningún tratamiento), para todas las escalas estudiadas al cabo de un año ($p < 0,0001$). El efecto del tratamiento al cabo

de 2 años es homogéneo en estos grupos, aunque en el grupo de TC se aprecia una tendencia al enlentecimiento del deterioro funcional frente al resto (p no significativa).

Las mejoras que se perciben a corto plazo en los sujetos con EA no continúan a largo plazo y la enfermedad presenta la progresión característica, aunque menos intensa y más gradual que en los que no recibieron tratamiento. Por otro lado, entre los familiares de los pacientes que recibieron tratamiento también se observan menos quejas de conducta.

La evolución de la enfermedad es diferente según sea el grado de deterioro que presenta el individuo y el tratamiento recibido. En este estudio los grupos con deterioro moderado, que recibieron TC y estimulación cognitiva, mantuvieron a largo plazo las puntuaciones de línea base en todas las pruebas. Sin embargo, el grupo que recibió sólo TF tuvo un proceso de mayor deterioro cognitivo que el resto de los grupos.

Los datos muestran que los grupos de pacientes tratados, tanto con deterioro leve como con moderado, muestran un declive menos intenso y progresivo con respecto a los individuos del grupo control. Según estos resultados, los individuos que recibieron tratamiento bajan sus puntuaciones dentro de los parámetros esperados, mientras que el grupo control baja sus puntuaciones anuales en el MMSE por debajo de la pérdida anual aceptada de 1,8 - 4,2 puntos (Van der Linden et al, 2004).

Tárraga et al. (2006) después de la aplicación de un programa combinado de sistema multimedia interactivo basado en el Progarma Smartbrain por Internet (IMIS), junto con un programa integrado de psicoestimulación (PPI), en pacientes con EA leve que tomaban de forma permanente ACIs. Muestran como la mejora cognitiva se mantiene a través de 24 semanas de seguimiento en el ADAS-Cog ($F_{2, 42} = 3.08$, $p = 0,06$; $r = 0,36$) y en el MMSE ($F_{2, 42} = 8,48$, $p = 001$, $r = 0,54$). El programa IMIS produjo una mejora por encima de la observada con el PPI, con mejoras más a largo plazo.

Clare et al. (2010) evaluaron a personas con EA en fase leve que están tomando de forma continua ACIs (DPZ, RIV y GAL). Se dividen en tres grupos: rehabilitación cognitiva (RC), terapia de relajación individual (TR) y ningún tratamiento (NT). El seguimiento se produjo al cabo de seis meses de la intervención, la única diferencia significativa en los participantes se observó en las puntuaciones de la Memory Awareness Rating Scale (MARS) ($F_{47, 2} = 4,6$, $p = 0,015$), que mide el funcionamiento y rendimiento de la memoria. Se calcula mayor tamaño del efecto para el grupo de RC en comparación con el grupo de NT 1.059 (IC 95%: 0.318–1.800).

3.3.9.1.- Resumen

Hay pocos estudios que valoren los resultados a largo plazo después de la intervención. Se ha comprobado, en los que lo evalúan, que el hecho de recibir tratamiento, ya sea tanto TF o TNF de forma independiente como TC, tiene efectos positivos después de un año de intervención. Estos efectos se pueden ver tanto a nivel cognitivo (MMSE y ADAS-cog) como del funcionamiento global (FAST), muy por encima de los grupos que no recibieron ningún tratamiento. Sin embargo, los datos cambian cuando se comprueban los resultados al cabo de dos años. Los individuos con deterioro moderado que recibieron sólo TF, se beneficiaron de la intervención durante el primer año pero se deterioraron por debajo de la línea base en el segundo año, pero de forma menos acusada que los sujetos que no recibieron ningún tratamiento. Esto indica que los pacientes se benefician del tratamiento en tanto que la enfermedad no progresa con tanta agresividad como en los que no reciben tratamiento (Hernandez et al, 2007).

En el resto de estudios analizados (Giordano et al, 2010; Tárraga et al, 2006 y Clare et al, 2010) se confirma lo anterior. Los sujetos que reciben TC mantienen los resultados más a largo plazo que los sujetos del grupo control.

4.- NUEVAS ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN

Dada la complejidad de la EA y la ausencia de TF efectivo para mejorar los síntomas a largo plazo, las investigaciones que buscan nuevas formas de actuación no cesan (Ver gráfico de medicamentos en desarrollo en la actualidad en ANEXO 8). Conocer las principales vías de investigación farmacológica, que se están llevando a cabo en la actualidad, es importante para saber qué otras formas de intervención se pueden llevar a cabo con los pacientes con EA. En este apartado se recogen las investigaciones más importantes del momento, basadas en la revisión sistemática llevada a cabo por Carrillo-Mora et al. (2013), entre otras fuentes.

4.1.- TERAPIAS CENTRADAS EN LA HIPÓTESIS AMILOIDOGÉNICA.

Inhibidores de la gamma-secretasa (IGS): el IGS no selectivo más estudiado y documentado clínicamente es el **Semagacestat** (LY-450139; Eli Lilly). En marzo de 2008 se iniciaron dos estudios multicéntricos fase III (IDENTITY 1 y 2), uno de ellos con diseño de inicio retrasado para establecer si era capaz de detener la progresión de la enfermedad en más de 2.000 pacientes. Sin embargo, dichos estudios tuvieron que ser suspendidos debido a que se observó un deterioro cognitivo más acelerado en el grupo tratado y un incremento en el riesgo de cáncer de piel (Cummings et al, 2010).

Moduladores de la gamma secretasa (MGS): recientemente se están desarrollando y estudiando una segunda generación de MGS, más potentes y selectivos, que se unen directamente a los sitios de modulación alostérica de la GS. Dichos fármacos se encuentran en este momento en estudios fase I (Borgegard et al 2012).

Activadores de alfa secretasa (AAS): recientemente la utilización del AAS, modulador del receptor GABA tipo A, se encuentra en ensayos clínicos. En los estudios

fase I se demostró su adecuada tolerancia y ya se encuentra actualmente en estudios fase II, para establecer su eficacia y comprobar su seguridad (Frisardi et al, 2010).

4.2.- INMUNOTERAPIA

Terapias de inmunización activa: la primera vacuna de segunda generación utilizada en pacientes con EA fue desarrollada por Novartis (CAD106) usando múltiples copias del péptido Aβ 1-6. Los resultados del estudio fase I, en pacientes con EA moderada a severa, mostraron niveles óptimos de anticuerpos anti-Aβ en 67-82% de los pacientes. Se concluyó que la vacuna es bien tolerada y genera una adecuada respuesta humoral (Winblad et al, 2012). Otras vacunas de segunda generación que se están probando son las siguientes (Galimberti et al, 2013):

1. **ACI-24 (AC inmune):** en la actualidad se está evaluando su seguridad y eficacia en estudios clínicos multicéntricos fase I/II en Dinamarca, Finlandia y Suecia (Thomson Reuters Pharma).

2. **Affitope AD-02 (Affiris, Viena AT y GlaxoSmithKline Biologicals)**: el ensayo clínico europeo de fase II en 420 pacientes está actualmente en curso (Thomson Reuters Pharma).

3. **Affitope-AD-03 (Affiris y GlaxoSmithKline Biologicals):** el estudio clínico de fase I se inició en 2010 y se completó en noviembre de 2011 (Thomson Reuters Pharma).

4. **ACC-001 (vanutide cridificar y Pfizer):** dos estudios de fase II han sido desarrollados en pacientes con EA leve a moderada, uno en Japón (terminado) y uno curso en EE.UU.

5. **UB-311 (United Biomedical):** es una vacuna administrada por vía intramuscular. Se encuentra actualmente en estudios fase I en Taiwán en pacientes con EA leve a moderada (Thomson Reuters Pharma).

6. **V-950 (Merck):** un estudio clínico fase II en pacientes con EA actualmente ya se ha completado, pero los resultados aún no están disponibles.

4.3.- TERAPIAS CENTRADAS EN LA HIPÓTESIS DE TAU

Comparativamente a las terapias centradas en Aβ, las TF centradas en la modificación de tau han recibido menos impulso y atención como blancos terapéuticos en la EA. Esto se debe, fundamentalmente, a que el papel fisiopatológico de esta proteína continúa en discusión hasta la actualidad (Carrillo-Mora et al, 2013).

Estabilización de microtúbulos: el fármaco potencial es la **epotilona D**, en estudios preclínicos ha dado resultados alentadores en modelos animales. Actualmente, se están desarrollando ya fases clínicas en humanos (Zhang et al, 2012; Brunden et al, 2010).

Inhibición de la fosforilación de tau: la hiperfosforilación de tau es un paso crucial en el inicio de la neurodegeneración mediada por tau. El estado de fosforilación de tau depende del balance entre las proteínas cinasas y las fosfatasas. Así, la inhibición de cinasas y la activación de fosfatasas representan un excelente blanco terapéutico potencial en el contexto de tratamiento de la EA (Carrillo-Mora et al, 2013):

- <u>Inhibición de las cinasas de tau:</u> destacan GSK-3 y CDK-5 como mejores blancos terapéuticos, ya que la expresión de estas enzimas es alta en el cerebro y se han observado aumentadas en el tejido cerebral de pacientes con EA (Pei et al, 1998; Kremer et al, 2011). En un estudio experimental, se demostró que la administración de litio, inhibidor de la GSK-3, previene la hiperfosforilación de tau (Engel et al, 2006). En un estudio, diseñado para valorar el efecto a nivel

cognitivo y en biomarcadores en pacientes con DCL y demencia, el uso de litio se asoció con una disminución en los niveles de proteína tau fosforilada en el líquido cefalorraquídeo y un mejor desempeño cognitivo (Forlenza et al, 2011).

- Activación de fosfatasas: la actividad de la proteína fosfatasa 2A (PP2A) y la PP-1, se ha observado disminuida en los cerebros de pacientes con EA (Gong et al, 1995), siendo la PP2A responsable de aproximadamente el 70% de la fosforilación de tau cerebral (Liu et al, 2005). La memantina tiene un efecto estimulante sobre PP2A, por lo que se pueden encontrar niveles bajos de tau hiperfosforilada en paciente que toman este fármaco (Choban et al, 2006).

Inhibición de la oligomerización/fibrilación de tau: se ha descrito al **azul de metileno** con potencial de inhibir la unión tautau. Un estudio en fase II en pacientes con EA leve o moderada demostró efectividad al tratar el déficit cognitivo, medido por MMSE y ADAS-cog. (Wischik et al, 2009). En este momento se está realizando un estudio clínico fase III en pacientes con EA para establecer su eficacia y sus efectos adversos potenciales.

4.4.- SOUVENAID

La pérdida de sinapsis es una causa principal del declive cognitivo en pacientes con EA. Esto hace que la mejora de la formación de sinapsis sea una nueva diana convincente para la creación de nuevas intervenciones (Scheltensa et al, 2014).

La administración de nutrientes específicos podría aumentar la formación de sinapsis y la función sináptica y potencialmente podría mejorar alteraciones cognitivas de los pacientes con EA (Kamphuis et al, 2010). Esta hipótesis fue la base para el desarrollo de Souvenaid ® (Nutricia N.V., Zoetermeer, Los Países Bajos), un producto pensado como un alimento médico para consumo oral bajo supervisión médica, que produce un

proceso metabólico normal mediante el suministro de precursores de membrana, obtenidos de fuentes dietéticas y cofactores nutricionales, para mejorar la disponibilidad del precursor de membrana.

Los resultados del último estudio de Scheltensa et al. (2014) indican que el rendimiento de la memoria es mejor en pacientes con EA leve, después de un tratamiento de 24 semanas. El estudio mostró un perfil de seguridad positivo y confirmó que Souvenaid es bien tolerado. Los resultados del EEG muestran que existe un significativo efecto biológico, que puede ser interpretado en términos de cambios en la conectividad funcional. Estos resultados apoyan la hipótesis de que la intervención mejora la función y formación de sinapsis. Por tanto, los datos sugieren que Souvenaid tiene un efecto beneficioso sobre la función cognitiva en la EA leve.

4.5.- OTRAS TERAPIAS

Anti-inflamatorios: uno de los medicamentos más controvertidos es el **etanercept**. El cual se inyecta directamente en la región periespinal a nivel cervical. Esta sustancia juega un papel fundamental en el proceso inflamatorio de la EA (Tracey et al, 2008). En un estudio abierto en pacientes con EA a 6 meses, se comprobó una mejoría transitoria y extraordinariamente rápida en ámbitos como: la cognición, el estado de ánimo, la memoria, la atención y la función motora (Tobnick et al, 2012).

Antioxidantes: la molécula que parece más prometedora en cuanto a posible retardo en el inicio de EA, es el **resveratrol**, encontrada en el vino tinto. Los estudios básicos, han demostrado que actúa activando una proteína llamada SIRT1, la cual remueve los compuestos acetilados de las células, involucrados en la progresión de la inflamación y en el envejecimiento (Hubbard, 2013). Otra molécula, sobre la que se está investigación, es la **quercetina** también derivada del vino tinto, que tiene acción directa en la

modulación de la producción del Aβ (Ho et al, 2013). Ya hay varias publicaciones respecto a que la dieta mediterránea pudiera disminuir o retardar el inicio de la EA. En un estudio observacional que incluyó 1,5 millones de pacientes, en un lapso de 3 a 18 años, se observó disminución de riesgo relativo del 13% en comparación con los controles (Lövdén et al, 2013).

Estrógenos: los efectos de esta hormona se estan investigando actualmente en mujeres, que es donde prevalece más la EA. Hay diversos trabajos a favor y en contra. Se describió en un estudio controlado a dos años, en mujeres postmenopáusicas, teniendo estas los mismos factores de riesgo para la EA y que habían dejado de tomar estrógenos, disminuyó el metabolismo cerebral de 1.8 a 3.8% en comparación con los controles, en las regiones hipocampal, parietal y frontal, cuantificado por tomografía por emisión de positrones (Schindler, 2008).

Insulina: en un estudio clínico piloto que probó insulina intranasal durante cuatro meses en pacientes con DCL y EA, se demostró mejoría en tareas de memoria retrasada y en las habilidades funcionales sin afectar los biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo y sin reportarse efectos colaterales significativos (Craft et al, 2012).

5.- DISCUSIÓN

El objetivo principal del presente trabajo se ha conseguido. Los resultados de los artículos revistados han confirmado la idea de que la TC de fármaco y terapia no farmacológica, obtiene mejores resultados que la aplicación independiente de cualquiera de las dos formas de tratamiento. Aunque, es cierto, que las mejoras no se producen con la misma intensidad en todos los ámbitos de la enfermedad.

Las principales áreas que se ven beneficiadas por el **tratamiento combinado** son: el rendimiento cognitivo, el estado de ánimo y el funcionamiento global, y en menor medida, las ABVD, las AIVD y la calidad de vida.

En el rendimiento cognitivo, los sujetos mejoraron en ámbitos como la memoria episódica y el razonamiento abstracto, como se ve en el estudio de Rozzini et al. (2007). Bottino et al. (2005) encontraron que los pacientes mejoraron en aspectos como la atención, la memoria y el lenguaje. Tárraga et al. (2006) observaron mejoras en los sujetos en las tareas individuales, lograron mayores niveles de dificultad y mejoraron las puntuaciones en atención y memoria. Clare et al. (2010) encontraron que los participantes que recibieron rehabilitación cognitiva mostraron una mejora significativa en las calificaciones del rendimiento y la satisfacción, con grandes tamaños del efecto en comparación tanto del grupo de terapia de relajación como del grupo control.

El estado de ánimo también se ve influido por la TC, ya que consigue disminuir los síntomas de ansiedad, depresión y apatía en los estudios de Rozzini et al. (2007) y Bond-Chapman et al. (2005). En el estudio I de Requena (2003) se ven disminuidos los síntomas depresivos medidos a través de la GDS y mediante la terapia de relajación se mejoró el estado de ánimo en los pacientes del estudio de Clare et al. (2010). En la mejora del estado de ánimo pueden intervenir muchas variables. Indirectamente puede verse influido por la participación en actividades de la vida diaria o completando tareas para casa. Es probable que estas actividades tengan beneficios adicionales, como la reducción del aburrimiento y la apatía.

En las escalas de deterioro global como FAST y GDS también se percibe una leve mejoría después de la aplicación del TC en los estudios de Requena (2003) y Bond-Chapman et al. (2004).

En los estudios de seguimiento, la TC obtiene beneficios a largo plazo en la orientación temporal y espacial y en la atención. Después de 2 meses, en el estudio de Giordano et al. (2010), se percibe una tendencia al enlentecimiento del deterioro funcional y cómo la enfermedad avanza de forma más progresiva al cabo de dos años en Hernández et al. (2007). Clare et al. (2010) calcularon un mayor tamaño del efecto en el grupo que recibió rehabilitación cognitiva, en el cual los sujetos mejoraron el funcionamiento y el rendimiento cognitivo después de 6 meses.

Resultados más modestos se encuentran en áreas como las ABVD, AIVD y la calidad de vida, después de la aplicación del TC. Bottino et al. (2005) son los únicos autores que encontraron beneficios significativos en las actividades de la vida diaria. Esto puede ser debido a que en su estudio se llevó a cabo rehabilitación cognitiva, mientras que en los demás se aplicó OR (Giordano et al, 2010), pasatiempos y realización de actividades por parte de los pacientes que todavía estaban capacitados para desempeñar (Bond-Chapman et al, 2004). El fallo en las AIVD marca el inicio de la EA y cuando se pierden es muy difícil que la persona las recupere de nuevo. Con la rehabilitación cognitiva sí se puede conseguir una recuperación de las funciones perdidas, pero las otras formas de tratamiento (OR, pasatiempos y actividades) no son suficientes para recuperar la independencia en estas actividades.

En lo referente a la calidad de vida hubo tanto resultados positivos como negativos después de la intervención. En el caso de Bond-Chapman et al. (2004) no hubo resultados significativos para el enfermo y el cuidador. En cambio en el estudio de Clare et al. (2010) sí se ven cambios en la escala QOL, los cuidadores de los participantes que recibieron rehabilitación cognitiva y terapia de relajación, calificaron su calidad de vida mejor que los cuidadores de los participantes que no recibieron tratamiento.

Esto puede deberse al tipo de estrategias utilizada. En el primer caso (Bond-Chapman) se usó un programa de educación y se les mantuvo informados sobre los avances de la investigación, mientras que en el segundo caso (Clare) se aplicó rehabilitación cognitiva junto con terapia de relajación. Esta forma de tratamiento parece ser mucho más eficaz a la hora de cambiar la percepción de la calidad de vida que el anterior.

El **tratamiento farmacológico** es una adecuada y eficaz estrategia de intervención. Una aplicación temprana permite frenar el deterioro de la enfermedad de forma más eficaz que cuando el tratamiento comienza con un estado más avanzado, como demostraron Molinuevo et al. (2010) y Requena (2003) en sus investigaciones.

Resultados positivos se encuentran después de la aplicación del TF en el área del estado emocional. Se muestran menos síntomas depresivos, tanto en los estudios de Rozzini et al. (2007) como en el estudio I de Requena (2003), después del tratamiento. Sin embargo, Bond-Chapman et al. (2004) encuentran una tendencia a aumentar la irritabilidad después de la aplicación del tratamiento.

En el resto de áreas parece que el TF no es suficiente para detener el progreso de la enfermedad. En el rendimiento cognitivo, en los estudios de Requena (2003 y 2004) se percibe un empeoramiento en el MMSE y en el ADAS-cog después de la intervención. En el Funcionamiento global tampoco se ve una mejoría en el FAST (Requena 2003 y 2004) ni en el CIBIC (Bond-Chapman et al. 2004).

Del mismo modo, en las ABVD y AIVD se produce un empeoramiento en el estudio de Molinuevo et al. (2010), aunque dicho empeoramiento es menor en el grupo de EA leve que en el de moderada. Las mejoras a largo plazo tampoco se mantienen después de dos años de seguimiento en el estudio de Hernández et al. (2007), en el cuál se percibe que existe un deterioro cognitivo más acusado.

La aplicación de **terapias no farmacológicas** de forma temprana al comienzo de la EA permite mejorar el rendimiento cognitivo en áreas como la atención, la memoria, la orientación, el lenguaje y la cognición general (Spector et al. 2003). La mayoría de los resultados encuentran cambios positivos después de esta forma de tratamiento, aunque los beneficios son más modestos que después de la aplicación de TC.

Tanto el estado de ánimo como el funcionamiento global mejoran después de la intervención en los estudios de Requena (2003 y 2004). La estimulación cognitiva y los ejercicios de psicomotricidad producen mejoras en las AIVD en el estudio de Olazarán et al. (2004). Las TNFs retrasan la institucionalización en todos los estudios analizados.

En los cuidadores con sobrecarga que se les aplicó TNFs como educación para el cuidado, resolución de problemas, reestructuración cognitiva y grupos de apoyo, redujeron los síntomas de ansiedad y depresión de forma general, como se ve en los estudios de Bottino et al. (2005), Ostwald et al. (1999), Akkerman et al. (2004) y Hepbur et al. (2004).

La calidad de vida mejoró después de la aplicación de TNFs. Graff et al. (2007) intervinieron tanto con el paciente como con el cuidador mediante asesoramiento continuo y apoyo, esto hizo que mejorase la calidad de vida percibida por ambos.

En base a todos estos resultados se podría decir que las tres formas de intervención tienen buenos resultados en la primera fase de la EA, pero la TC es la forma de intervención más completa y como tal obtiene muy buenos resultados. La aplicación conjunta se beneficia de los logros de las otras dos formas de tratamiento, el fármaco reactiva los neurotransmisores y la TNF restaura los patrones de comportamiento que el deterioro neuronal ha devastado. El TC parece ayudar al SN a recuperar su capacidad de autoregeneración después de sufrir una lesión neurológica.

Las personas con DCL pueden estar en una etapa de transición entre el envejecimiento y la EA. La alta tasa de conversión de DCL a EA hace que el tratamiento temprano sea un problema clínico importante. Los resultados analizados en este estudio me llevan a plantear la importancia de una intervención preventiva desde fases anteriores al diagnóstico de la EA. Si la intervención comienza a aplicase desde las primeras pérdidas de memoria o desde el diagnóstico de DCL, es probable que a largo plazo se produzcan beneficios cognitivos y que la EA progrese de una forma menos virulenta, con lo que los gastos económicos que conlleva esta larga enfermedad también se reducirían.

Se han encontrados limitaciones a la hora de realizar el presente trabajo. La primera de ellas, es el hecho de que la mayoría de investigaciones de TC con ACIs se han hecho con DPZ, alguna con RIV y prácticamente ninguna con GAL. La segunda limitación, ha sido el hecho de que no se han encontrado estudios que analicen el retraso de la institucionalización después de la aplicación de TC.

Las propuestas de cara al futuro que se consideran necesarias serían, en primer lugar aumentar los estudios que analicen el TC utilizando otro tipo de medicamentos, tanto con diferentes tipos de ACIs (donepezilo, rivastigmina y galantamina) como con los nuevos fármacos que se están desarrollando para revertir la patología: placas de amiloide, fosforilización de tau, inmunoterapias, etc. En segundo lugar, sería interesante valorar más en profundidad aspectos como el retraso de la institucionalización, ABVD y AIVD y la calidad de vida después de la aplicación de TC. Por último, otro objetivo adecuado sería realizar investigaciones para buscar nuevas formas de TNFs novedosas y eficaces.

6.- CONCLUSIÓN

Tanto el tratamiento farmacológico como el no farmacológico son formas de intervención eficaces en la primera fase de la enfermedad de Alzheimer, pero si los resultados positivos de ambas formas de tratamiento los juntamos en una intervención combinada, los beneficios aumentarán de forma muy significativa. Mediante este tratamiento se conseguiría mejorar el rendimiento cognitivo y la independencia en las actividades de la vida diaria del enfermo, así como mejorar el estado de ánimo y la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Por ello, es recomendable aumentar la inversión en esta forma de intervención, para poder aplicarla con más frecuencia a los pacientes afectados por esta enfermedad.

7.- AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a Mercedes Montenegro, mi tutora, el tiempo dedicado a leer, corregir y comentar el presente trabajo. Valoro mucho su ayuda, dedicación, compromiso y disponibilidad, teniendo en cuenta el tiempo ajustado y los muchos alumnos que estamos bajo su tutorización.

También me gustaría agradecer al psiquiatra, Pedro Montejo, por la atenta lectura de este trabajo. Valoro mucho sus comentarios y explicaciones dada mi inexperiencia en el terreno farmacológico.

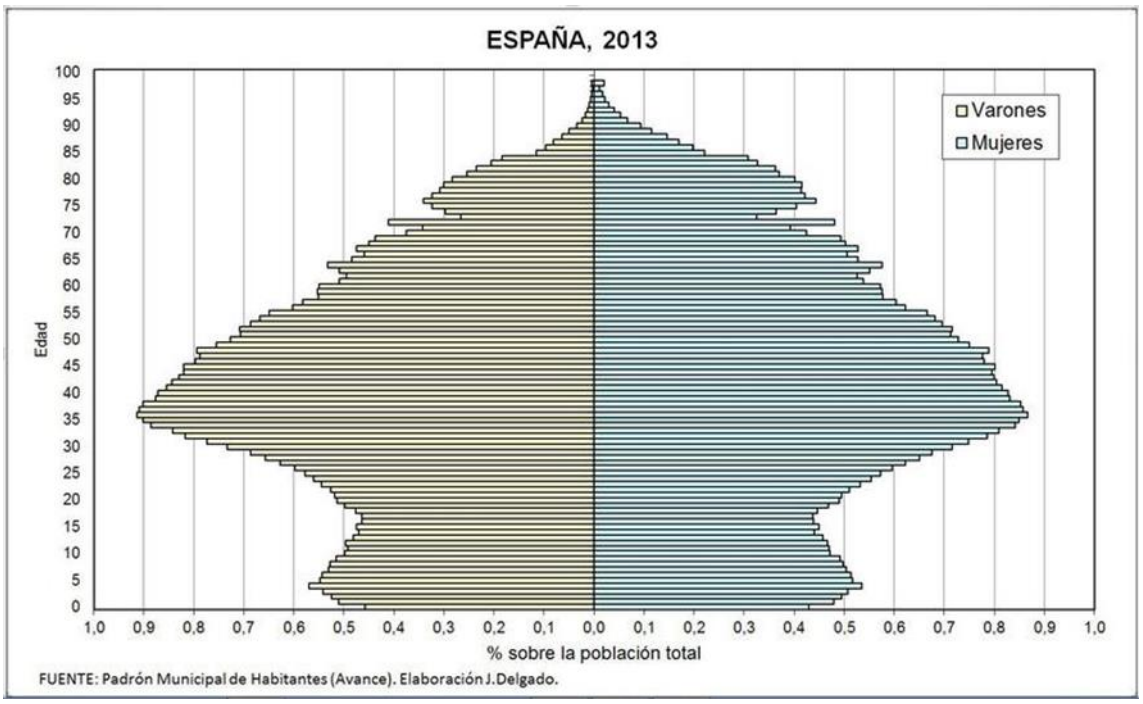
8.- ANEXOS

ANEXO 1. TABLA DE REFERENCIA DE SIGLAS

Acetilcolinesterasa	**ACE**
Activadores de alfa secretasa	**AAS**
Actividad Básica de la Vida Diaria	**ABVD**
Actividad Instrumental de la Vida Diaria	**AIVD**
Barrera Hematoencefálica	**BHE**
Beta-amiloide	**Aβ**
Boston Naming Test	**BNT**
Canadian Occupational Performance Measure	**COPM**
Clinician Interview-Based Impression of Change	**CIBIC**
Confederación Española de Asociaciones de Familias de Personas con Alzheimer y otras demencias	**CEAFA**
Deterioro Cognitivo Leve	**DCL**
Donepezilo	**DPZ**
Enfermedad de Alzheimer	**EA**
Entrenamiento Neuropsicológico	**TNP**
Escala de Depresión Geriátrica	**GDS**
Escala de Deterioro Global	**GDS**
Escala de Evaluación y Cambio Funcional de la Enfermedad de Alzheimer	**ADFACS**
Escala de Hamilton de calificación para la Ansiedad	**HRSA**
Escala de Hamilton de calificación para la Depresión	**HRSD**
Escala de Vida Funcional Texas	**TFLS**
Flujo Sanguíneo Cerebral Regional	**rCBF**
Foward and Backward Digit Span from Wechsler Memory Revised Scale	**WMS-R**
Fuld Object Memory Evaluation	**FOME**
Functional Assessment Stating	**FAST**
Galantamina	**GAL**
Hasegawa Dementia Scale Revised	**HDS –R**
Hospital Anxiety and Depression Scale	**HADS**
Inhibidores de la Acetilcolinesterasa	**ACIs**
Inhibidores de la gamma-secretasa	**IGS**
Instituto Nacional de Estadística	**INE**
Inventario Neuropsiquiátrico	**NPI**
Medical Outcomes Study 36-items Short Form	**SF-36**
Mini-Examen del Estado Cognitivo	**MMSE**
Moduladores de la gamma-secretasa	**MGS**
Nivel Dependiente de Oxígeno en Sangre	**BOLD**
N-metil-D-aspartato	**NMDA**
Physical Performance test	**PPT**
Quality of Life in Alzheimer's Disease	**QOL**
Resonancia Magnética funcional	**RMf**
Rivastigmina	**RIV**
Sistema Nervioso Central	**SNC**
Sistema Nervioso	**SN**
Subescala Cognitiva de la Escala de Evaluación de Alzheimer	**ADAS-cog**
Terapia Combinada	**TC**
Terapia Farmacológica	**TF**
Terapias no Farmacológicas	**TNFs**
Test de Alteración de la Memoria	**TAM**
Trail Making test	**TMT**

Creación propia

ANEXO 2. ESTIMACIÓN DE LA POBLACIÓN ACTUAL



ANEXO 3

TABLA 1: FRECUENCIA DE USO DE MEDICACIÓN EN ESPAÑA

	Hombres	Mujeres	Total
Número de personas con EA que realizan algún tratamiento	1.509 (29,53%)	3.601 (70,47%)	5110
Edad media (años)	78,61	80,12	79,75
Tratados DPZ	683 (45,26%)	1589 (44,12%)	2272 (44,446%)
Tratados con RIV	363 (24,05%)	876 (24,32%)	1239 (24,24%)
Tratados con GAL	266 (17,62%)	625 (17,35%)	891 (17,43%)
Tratados con Memantina	106 (6,82%)	324 (8,99%)	427 (8,35%)
Tratados con Memantina + DPZ	50 (3,31%)	100 (2,77%)	150(2,93%)
Tratados con Memantina + RIV	27 (1,78%)	54 (1,49%)	81 (1,58%)
Tratados con Memantina + GAL	17 (1,12%)	33 (0,92%)	50 (0,98%)

Nota Fuente: Portela Romero M, Pombo Romero J, Bugarín González R, Tasende Souto M. & Represa Veiga S. (2005) *Utilización de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina para el tratamiento clínico de la demencia tipo Alzheimer* (p. 667). Rev Esp Salud Pública; 79.

EA: Enfermedad de Aalzheimer, DPZ: Donepezilo, RIV: Rivastigmina, GAL: Galantamina

TABLA 2: CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

	Donepezilo	Rivastigmina	Galantamina	Memantina
Semivida	70h	De 1-2 a 10h	7-8h	3-8h
Metabolización	Hepática	Periférica	Hepática	Renal
Dosis inicial	5 mg/24h	1,5mg/12h	4mg/12h	5mg/24h
Mantenimiento	10mg/24h	4,5-6mg/12h	8-12mg/12h	10mg/12h
Efectos secundarios	Nauseas, vómitos, diarrea, anorexia y pérdida de peso	Nauseas, vómitos, diarrea, anorexia y pérdida de peso	Nauseas, vómitos, diarrea, anorexia y pérdida de peso	Alucinaciones, confusión, vértigo, fatiga, dolor de cabeza, psicosis
Nombre comercial	Aricept ®	Exelon®, Prometax®	Reminyl®	Axura®, Ebixa®

Nota Fuente: Ayuso T, Ederra M. J, Manubens J. M, Nuin M. A, Villar D. & Zubicoa J. (2007) *Abordaje de la demencia. Guía de actuación en la coordinación Atención Primaria-Neurología* (p. 46). Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea.

TABLA 3: PREVALENCIA DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN ESPAÑA

AMBOS SEXOS DE 65 A 110 AÑOS										
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
n	248 568	361 342	415 706	444 241	427 499	412 083	383 074	351 628	343 261	270 470
Diagnóstico[a]										
Demencia	2,97 %	3,23 %	3,43 %	3,61 %	3,74 %	3,97 %	4,05 %	4,12 %	4,15 %	4,17 %
Prevalencia de tratamiento en pacientes con demencia[b]										
IACE (% del total)	23,13 % (100 %)	24,00 % (87 %)	25,41 % (80 %)	26,01 % (76 %)	27,08 % (72 %)	27,50 % (70 %)	28,05 % (70 %)	29,31 % (69 %)	28,74 % (68 %)	27,74 % (68 %)
Memantina (% del total)	N/A	1,89 % (7 %)	3,94 % (12 %)	5,02 % (15 %)	6,52 % (17 %)	7,25 % (18 %)	7,11 % (18 %)	7,52 % (18 %)	7,52 % (18 %)	7,09 % (17 %)
IACE + memantina (% del total)	N/A	1,69 % (6 %)	2,46 % (8 %)	2,92 % (9 %)	3,89 % (11 %)	4,87 % (12 %)	4,98 % (12 %)	5,59 % (13 %)	6,07 % (14 %)	6,29 % (15 %)
Prevalencia de uso en población mayor de 64 años[c]										
IACE (% del total)	0,86 % (100 %)	0,99 % (87 %)	1,12 % (81 %)	1,24 % (78 %)	1,36 % (73 %)	1,49 % (71 %)	1,58 % (71 %)	1,71 % (71 %)	1,70 % (70 %)	1,68 % (70 %)
Memantina (% del total)	N/A	0,07 % (6 %)	0,15 % (11 %)	0,21 % (13 %)	0,29 % (16 %)	0,34 % (17 %)	0,36 % (16 %)	0,37 % (15 %)	0,37 % (15 %)	0,35 % (15 %)
IACE + memantina (% del total)	N/A	0,08 % (7 %)	0,11 % (8 %)	0,15 % (9 %)	0,20 % (11 %)	0,25 % (12 %)	0,28 % (13 %)	0,33 % (14 %)	0,36 % (15 %)	0,37 % (15 %)

Tabla 1. Evolución temporal en base de datos BIFAP para pacientes con 65 años o más.

[a]Prevalencia de pacientes con episodio de «P70 Demencia» registrado ese año o en años previos con 65 o más años.

[b]Prevalencia de pacientes con episodio «P70 Demencia» y 65 o más años que recibieron ese año una receta de inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE), memantina o terapia combinada.

[c]Prevalencia de usuarios de IACE, memantina o tratamiento combinado en pacientes con 65 o más años. Entre paréntesis, proporción relativa con respecto al total de pacientes tratados ese año.

Nota Fuente: Bonis J, de Hoyos M.C, Llorente A, Gil M, Montero D. & de Abajo F.J. (2013) *Prevalencia de uso de fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y su evolución temporal: un estudio descriptivo con la base de datos de atención primaria BIFAP* (p. 23). Alzheimer. Real Invest Demenc. 54: 20-27BIFAP.

ANEXO 4. TÉCNICAS DE TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

TNFs ORIENTADAS AL PACIENTE

TÉCNICA	DEFINICIÓN
Estimulación cognitiva	Facilitación general y temática de operaciones cognitivas basada en evocación, relación y procesamiento. Se persigue la orientación, dentro de las posibilidades de cada paciente, y la mejoría afectiva.
Entrenamiento cognitivo	Aprendizaje o refuerzo de operaciones cognitivas específicas; Por ejemplo, asociación de nombres y caras a través de la elaboración de relaciones semánticas por parte del propio paciente.
Rehabilitación cognitiva	Aprendizaje o refuerzo de operaciones cognitivas altamente individualizado, dirigido a mantener o a recuperar capacidades funcionales o sociales relevantes para el enfermo.
Ayudas externas	Utilización de material o dispositivos que sustituyen alguna de las capacidades cognitivas perdidas, con el fin de recuperar o mantener alguna actividad funcional o social relevante para el enfermo. Por ejemplo, uso de agendas para recordar las citas, o uso de avisadores para tomar la medicación.
Entrenamiento AVD	Práctica guiada mediante la mínima ayuda necesaria, ofrecida de forma gradual (estímulo verbal, visual o físico) de alguna AVD, para mantener la mayor autonomía posible en dicha actividad.
Reminiscencia	Elaboración cognitiva y afectiva a partir de acontecimientos o experiencias del pasado remoto (acontecimientos vividos, hechos del pasado, canciones antiguas, etc.). Técnica específica: elaboración del libro de la vida.
Validación	Combinación de distintas técnicas (reminiscencia, orientación, tacto, etc.) para empatizar de forma afectiva con el paciente.
Musicoterápia	Utilización de la música de forma activa o pasiva, dirigida a estimular capacidades cognitivas, a provocar un refuerzo afectivo y a mejorar el estado físico.
Apoyo y psicoterapia	Aprendizaje de estrategias cognitivo-conductuales para soportar el estrés derivado de la pérdida de capacidades cognitivas.
Intervenciones conductuales	Actuaciones basadas en el análisis de los antecedentes y consecuencias de la conducta, con vistas a reforzar las conductas adaptadas o que generan placer, y a modificar las conductas que desadaptadas o que generan sufrimiento. La modificación de los antecedentes de la conducta es preferible a la de las consecuencias.
Intervenciones sensoriales	Utilización de estímulos dirigidos a alguno de los sentidos, con el fin de favorecer las operaciones cognitivas o de mejorar la afectividad o la conducta. Subtipos: utilización de masaje y tacto, uso de la luz, olores, sonidos, estimulación multi-sensorial.
Ejercicio físico	Ejecución guiada (mediante indicación verbal o por imitación) de ejercicio aerobio dirigido a mejorar la resistencia, la flexibilidad el equilibrio y la coordinación.
Estimulación eléctrica transcutánea	Utilización de corriente eléctrica para facilitar funciones cognitivas, mejorar el sueño o mejorar la conducta. Subtipos: estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS), estimulación eléctrica craneal.

Terapia de luz	Utilización de luz en distintas frecuencias e intensidades para conseguir una mejor sincronización del ritmo circadiario natural de sueño y vigilia.
Relajación	Intervención de corte físico y cognitivo dirigida a liberar al paciente de la tensión muscular y de la ansiedad.
Masaje y tacto	Grupo de intervenciones que, a través del contacto físico, buscar la mejoría afectiva y conductual. Subtipos: masaje en las manos, tacto terapéutico.
Acupuntura	Perforación cutánea mediante agujas gruesas en los puntos marcados por la tradición china, acompañada del uso de ungüentos tradicionales (moxibustión). Se persigue la mejoría cognitiva y afectiva.
Terapia con animales	Utilización de animales de compañía (perros, gatos, etc.) para motivar al paciente y provocar una mejoría global (cognitiva, afectiva y social).
Arteterapia	Elaboración guiada de obras con valor artístico (pintura, teatro, etc.) adaptada a las posibilidades del paciente, dando prioridad al refuerzo afectivo.
Terapia recreativa	Propuesta y ejecución de actividades lúdicas guiadas o supervisadas, ya sea de forma individual o en grupo, para provocar una mejoría global (cognitiva, conductual, afectiva y social).
Intervención multi-componente	Combinación de alguna de las anteriores, ya sea de forma "rígida" (por ejemplo, música y ejercicio físico) o diseñada según las características y necesidad del paciente.

TNFs ORIENTADAS AL CUIDADOR

TERAPIA	DEFINICIÓN
Apoyo al cuidador	Provisión de información relacionada con la demencia y sus causas, y de apoyo poco estructurado (vías para la descarga o refuerzo afectivo). Subtipos: grupos de autoayuda, dispositivos electrónicos para proveer información o establecer redes de cuidadores.
Educación y entrenamiento	Aprendizaje de técnicas de tipo cognitivo-conductual dirigidas a manejar el estrés derivado del papel de cuidador (resolución de problemas, reestructuración cognitiva).
Asesoramiento y gestión de casos	Se educa progresivamente al cuidador en la existencia y utilización de servicios sociales y sanitarios que pueden aliviar la carga.
Cuidados de respiro	Aplicación rutinaria de servicios dirigidos a aliviar la carga (ayuda en el domicilio, ingreso de respiro, centro de día, etc.) de forma no individualizada.
Intervenciones multi-componente	Combinación de alguna de las anteriores, ya sea de una forma "rígida" (asesoramiento y grupos de autoayuda) o individualizada según las características y necesidades del cuidador.
Intervenciones multi-componente para paciente y cuidador	Se suman o se integran intervenciones dirigidas al paciente y al cuidador, ya sea de una forma "rígida" (p.e., educación del cuidador y estimulación cognitiva para el paciente) o de una forma individualizada, según las características y necesidades del paciente y del cuidador. Dentro de esta segunda modalidad destacan las intervenciones de asesoramiento en el domicilio, realizadas por terapeutas ocupaciones.

TNF ORIENTADAS AL CUIDADOR PROFESIONAL

TERAPIA	DEFINICIÓN
Entrenamiento en cuidados generales	Se educa al personal implicado en el cuidado directo de los pacientes (auxiliares, enfermeros, etc.) en la demencia, sus causas, y su tratamiento desde una perspectiva no farmacológica (comunicación con el paciente, manejo conductual, etc.). El entrenamiento se realiza mediante sesiones teóricas, talleres prácticos y supervisión en el trabajo.
Prevención de sujeciones físicas o químicas	Intervenciones basadas en los cuidados centrados en la persona, dirigidas a la búsqueda de alternativas dignas y seguras que permitan reducir las sujeciones físicas y el uso de neurolépticos y de fármacos sedantes.

Nota Fuente: Adaptado de Muñiz R. y Olazarán J. (2009) *Mapa de Terapias No Farmacológicas para Demencias Tipo Alzheimer Guía de iniciación técnica para profesionales*. Documento preparado para el Centro de Referencia Estatal (CRE) de Atención a Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias de Salamanca por Fundación Maria Wolff y el International Non Pharmacological Therapies Project

ANEXO 5. TABLA DE CRITERIOS Y ARTÍCULOS QUE LOS EVALÚAN

CRITERIOS	Requena (2003) I	Requena (2003) II	Bond-Cahpman (2004)	Bottino (2005)	Onder (2005)	Tárraga (2006)	Rozzini (2007)	Clare (2010)	Giordano (2010)	Revisión Olazarán (2010)	Molinuevo (2011)
Rendimiento cognitivo	X	X		X	X	X			X	X	X
Estado de ánimo	X	X	X				X	X			
Funcionamiento global	X	X	X								
Cambios cerebrales						X		X			
ABVD y AIVD			X						X	X	X
Retraso de la institucionalización										X	
Estado de los cuidadores				X	X					X	
Calidad de vida			X					X			
Efectos a largo plazo						X		X	X		

Creación propia

ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria

AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria

ANEXO 6

TABLA 1: ESTUDIO I, RENDIMIENTO COGNITIVO (REQUENA 2003)

		MMSE PRE	MMSE POST	ADAS-cog PRE	ADAS-cog POST
Tratamiento farmacológico	**Media**	21,17	17,80	29,77	36,67
	DT	7,56	7,59	12,52	16,21
Grupo sin tratamiento	**Media**	28,55	25,50	13,20	17,80
	DT	2,33	3,07	6,20	9,08

DT: Desviación Típica, MMSE: Mini-Examen del Estado Cognitivo, ADAS-cog: Subescala Cognitiva de la Escala de Evaluación de Alzheimer, PRE: Pre-Tratamiento, POST: Post-Tratamiento

TABLA 2: ESTUDIO II, RENDIMIENTO COGNITIVO (REQUENA 2003)

		MMSE PRE	MMSE POST	ADAS-cog PRE	ADAS-cog POST
TF con FAST de I a III	**Media**	27,25	23,81	21,19	25,19
	DT	3,22	3,31	7,91	10,46
TF con FAST de IV a VII	**Media**	14,21	10,93	39,57	49,14
	DT	4,15	4,53	9,12	11,49

TF: Tratamiento Farmacológico, FAST: Functional Assessment Stating, MMSE: Mini-Examen del Estado Cognitivo, ADAS-cog: Subescala Cognitiva de la Escala de Evaluación de Alzheimer

TABLA 3: ESTUDIO I, RENDIMIENTO COGNITIVO (REQUENA 2003)

		MMSE PRE	MMSE POST	ADAS-cog PRE	ADAS-cog POST
Tratamiento combinado	**Media**	22,95	24,45	23,95	17,55
	DT	5,01	5,42	10,34	9,53
Estimulación cognitiva	**Media**	19,44	21,89	32,50	28,56
	DT	8,18	7,93	18,28	21,02

DT: Desviación Típica, MMSE: Mini-Examen del Estado Cognitivo, ADAS-cog: Subescala Cognitiva de la Escala de Evaluación de Alzheimer, PRE: Pre-Tratamiento, POST: Post-Tratamiento

TABLA 4: ESTUDIO II, RENDIMIENTO COGNITIVO (REQUENA 2003)

		MMSE PRE	MMSE POST	ADAS-cog PRE	ADAS-cog POST
TC con FAST de I a III	**Media**	25,36	27,07	19,07	12,93
	DT	3,73	3,69	6,23	3,08
TC con FAST de IV a VII	**Media**	17,33	18,33	35,33	28,33
	DT	2,25	3,50	9,14	11,02

TC: Tratamiento Combinado, FAST: Functional Assessment Stating, DT: Desviación Típica, MMSE: Mini-Examen del Estado Cognitivo, ADAS-cog: Subescala Cognitiva de la Escala de Evaluación de Alzheimer, PRE: Pre-Tratamiento, POST: Post-Tratamiento

TABLA 5: ESTUDIO I, ESTADO DE ÁNIMO (REQUENA 2003)

		GDS PRE	GDS POST
Tratamiento combinado	**Media**	13,45	7,85
	DT	4,95	6,12
Estimulación cognitiva	**Media**	11,50	8,17
	DT	6,17	4,66
Tratamiento farmacológico	**Media**	12,20	10,17
	DT	5,83	6,69
Sin tratamiento	**Media**	11,10	9,80
	DT	7,00	6.65

DT: Desviación Típica, GDS: Escala de Depresión Geriátrica, PRE: Pre-Tratamiento, POST: Post-Tratamiento

TABLA 6: ESTUDIO II, ESTADO DE ÁNIMO (REQUENA 2003)

		GDS PRE	GDS POST
TC nivel FAST de I a III	**Media**	12,57	7,43
	DT	5,52	6,36
TC nivel FAST de IV a VII	**Media**	15,50	8,83
	DT	2,59	5,95
TF nivel FAST de I a III	**Media**	12,25	9,19
	DT	6,28	5,79
TF nivel FAST de IV a VII	**Media**	12,14	11,29
	DT	5,50	8,19

TC: Tratamiento Combinado, TF: Tratamiento Farmacológico, DT: Desviación Típica, GDS: Escala de Depresión Geriátrica, PRE: Pre-Tratamiento, POST: Post-Tratamiento, FAST: Functional Assessment Stating

TABLA 7: ESTADO DE ÁNIMO (BOND-CHAPMAN ET AL. 2004)

Dominio de resultados	4 meses	8 meses	12 meses	Cambio medio	Efecto significativo grupo x tiempo	p
NPI-SI (puntuación total=144)						
TC	11,43	10,38	10,18	-2,25		.4036
Sólo DPZ	12,40	13,35	17,68	2,19		.4304
NPI-CGD (puntuación total=60)					p=0,0213	
TC	6,20	5.20	5,30	-1,35		.2494
Sólo DNP	5,85	8,28	9,90	2,10		.2465
Apatía (SI; puntuación total=12)					p=0,0618	
TC	1,59	0,79	0,79	-1,10		.0773
Sólo DPZ	1,25	2,10	2,10	-0,52		.3804
Apatía (CGD; puntuación total=5)						
TC	0,80	0,50	0,70	-0,50		.0961
Sólo DPZ	0,86	1,24	1,19	0,00		>.9999
Irritabilidad (SI; puntuación total=12)					p=0,0080	
TC	1.42	0,97	0.57	-0,40		.4183
Sólo DPZ	1,07	1,41	2,17	1,05		.0856
Irritabilidad (CGD; puntuación total=5)					p=0,0006	
TC	1.24	0,69	0,34	-0,30		.3006
Sólo DPZ	0,48	1,10	1,15	0,14		.6425

NPI-SI: Inventario Neuropsiquiátrico – Índice de severidad, NPI-CGD: Inventario Neuropsiquiátrico – Angustia del cuidador, TC: Tratamiento Combinado, DPZ: Donepezilo

TABLA 8: ESTUDIO I, FUNCIONAMIENTO GLOBAL (REQUENA 2003)

		FAST PRE	FAST POST
Tratamiento combinado	**Media**	2,80	2,45
	DT	1,01	1,10
Estimulación cognitiva	**Media**	3,50	2,94
	DT	1,79	1,73
Tratamiento farmacológico	**Media**	3,10	4,03
	DT	1,63	1,69
No tratamiento	**Media**	1,70	2,45
	DT	0,57	0,76

DT: desviación Típica, FAST: Functional Assessment Stating, PRE: Pre-Tratamiento, POST: Post-Tratamiento

TABLA 9: ESTUDIO II, FUNCIONAMIENTO GLOBAL (REQUENA 2003)

		FAST PRE	FAST POST
TC nivel FAST de I a III	**Media**	2,29	1,93
	DT	0,73	0,83
TC nivel FAST de IV a VII	**Media**	4,00	3,67
	DT	0,00	0,52
TF nivel FAST de I a III	**Media**	1,81	2,69
	DT	0,66	0,48
TF nivel FAST de IV a VII	**Media**	4,57	5,57
	DT	1,02	1,16

TC: Tratamiento Combinado, TF: Tratamiento Farmacológico, FAST: Functional Assessment Stating, DT: Desviación Típica, PRE: Pre-Tratamiento, POST: Post-Tratamiento

TABLA 10: CALIDAD DE VIDA (BOND-CHAPMAN ET AL. 2004)

Dominio de resultados	4 meses	8 meses	12 meses	Cambio medio	p
QOL: EA (puntuación total=52)					
TC	38,71	39,49	39,86	2,05	.0775
Sólo DPZ	37,60	37,89	37,89	-0,10	.9329
QOL: cuidador (puntuación total=52)					
TC	35,15	36,05	35,75	1,05	.3653
Sólo DPZ	36,15	35,00	36,05	1,33	.1462
QOL: combinado (puntuación total=52)					
TC	37,55	38,39	38,53	1,77	.1003
Sólo DPZ	37,09	36,90	37,25	0,38	.6070

QOL: Quality of Life in Alzheimer's Disease, TC: Tratamitno Combinado, DPZ: Donepezilo

ANEXO 7. TABLA RESUMEN DE ARTÍCULOS QUE MIDEN EL RENDIMIENTO COGNITIVO

Artículos	Tratamiento Farmacológico	Tratamiento no Farmacológico	Tratamiento Combinado	No tratamiento
Requena (2003) Estudio I	MMSE (-) ADAS-cog (-)	MMSE (+) ADAS-cog (+)	MMSE (++) ADAS-cog (++)	MMSE (-) ADAS (-)
Requena (2003) Estudio II	MMSE (-) ADAS-cog (-)	MMSE (+) ADAS-cog (+)	MMSE (++) ADAS-cog (++)	MMSE (-) ADAS-cog (-)
Spector et al. (2003)		Estado cognitivo (+)		
Bond-chapman et al. (2004)	MMSE (-) ADAS-cog (-)		MMSE (+) ADAS-cog (+)	
Requena et al. (2004)	MMSE (-) ADAS-cog (-)	MMSE (+) ADAS-cog (+)	MMSE (++) ADAS-cog (++)	MMSE (-) ADAS-cog(-)
Bottino et al. (2005)			MMSE (++) ADAS-cog (++) WMS-R (++) TMT-A (++) FOME (++) BNT (++)	
Onder et al. (2005)	MMSE (-) ADAS-cog (-)		MMSE (++) ADAS-cog (++)	
Tárraga et al. (2006)	MMSE (-) ADAS-cog (-)	MMSE (+) ADAS-cog (+)	MMSE (++) ADAS-cog (++)	
Gidiano et al. (2010)	MMSE (SC) ADAS-cog (+) PPT (++)		MMSE (+) ADAS-cog (++) PPT (++)	
Matsuda et al. (2010)	HDR-S (SC)		HDR-S (++)	
Molinuevo et al. (2011)	MMSE: EA leve (+), EA mod (-). TAM: EA leve (+) EA mod (-)			

Creación propia

- → Cambios negativos pre y post-tratamiento
+ → Cambios positivos pre y post-tratamiento
++ → Cambios positivos estadísticamente significativos pre y post-tratamiento
SC → Sin Cambios pre y post-tratamiento

ANEXO 8: FÁRMACOS EN DESARROLLO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

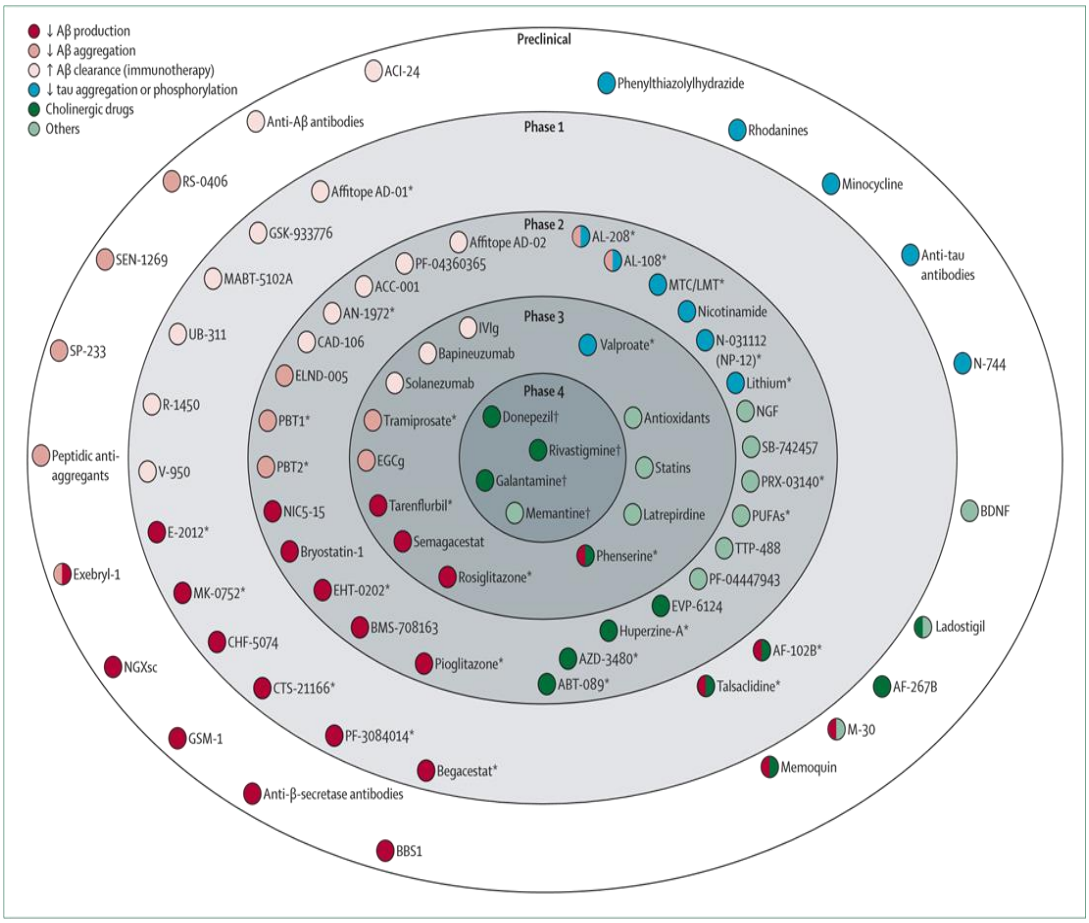


Figure: Drug development in Alzheimer's disease

Nota Fuente: Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P. & Kivipelto M. (2010) *Alzheimer's disease: clinical trials and drug development* (p. 704). Lancet Neurol; 9.

9.- BIBLIOGRAFIA

- Aguirre E, Woods R, Spector A. & Orrell M. (2003) Cognitive stimulation for dementia: A systematic review of the evidence of effectiveness from randomised controlled trials. *Ageing Research Reviews* 12; 253– 262
- Akkerman RL. & Ostwald SK. (2004). Reducing anxiety in Alzheimer's disease family caregivers: the effectiveness of a nine-week cognitive - behavioral intervention. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*; 19: 117–123
- Alzheimer's Disease Medications. (2008) *NIH Publication No. 08-3431*. (Actualizado en Enero de 2014)
- Ávila R, Bottino C.M.C, Carvalho I.A.M, Santos C.B, Seral C. & Miotto E.C. (2004) Neuropsychological rehabilitation of memory deficits and activities of daily living in patients with Alzheimer's disease: a pilot study. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research 37: 1721-1729* ISSN 0100-879X
- Ayuso T, Ederra M. J, Manubens J. M, Nuin M. A, Villar D. & Zubicoa J. (2007) Abordaje de la demencia. Guía de actuación en la coordinación Atención Primaria-Neurología. *Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea*
- Bahar-Fuchs A, Clare L. & Woods B. (2003) Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia (Review). *The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd*
- Belle SH, Burgio L, Burns R, et al. (2006). Enhancing the quality of life of dementia caregivers from different ethnic or racial groups. *Ann Intern Med*; 145: 727–738
- Berger AK, Fratiglioni L, Forsell Y, Winblad B, & Backman L. (1999). The ocurrence of depressive symptoms in the preclinical phase of AD: a population-base studio. *Neurology*; 53: 1998-2002

- Bond-Chapman S, Weiner M, Rackley A, Hynan L, & Zientz J. (2004). Effects of Cognitive-Communication Stimulation for Alzheimer's Disease Patients Treated with Donepezil. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research. Vol. 47; 1149–1163. American Speech – Language – Hearing - Association* 1092-4388/04/4705-1149
- Bonis J, de Hoyos M.C, Llorente A, Gil M, Montero D. & de Abajo F.J. (2013) Prevalencia de uso de fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y su evolución temporal: un estudio descriptivo con la base de datos de atención primaria BIFAP. *Alzheimer. Real Invest Demenc*. 54: 20-27
- Borgegard T, Juréus A, Olsson F, Rosqvist S, Sabirsh A, Rotticci D, et al. (2012) First and second generation g-secretase modulators (GSMs) modulate amyloid-β (Aβ) peptide production through different mechanisms. *J Biol Chem*; 287: 11810-11819
- Bottino C., Carvalho I. A. M., Alvarez A. M. M. A., Avila R., Zukauskas P. R., Bustamante S. E. Z., & Camargo C. (2005) Cognitive rehabilitation combined with drug treatment in alzheimer's disease patients: A pilot study. *Clinical Rehabilitation;* 19: 861-869
- Brunden KR, Zhang B, Carroll J, Yao Y, Potuzak JS, Hogan AM, et al. (2012) Epothilone D improves microtubule density, axonal integrity, and cognition in a transgenic mouse model of tauopathy. *J Neurosci*; 30: 13861-13866
- Cappell J, Herrmann N, Cornish S. & Lanctot KL. (2010) The pharmacoeconomics of cognitive enhancers in moderate to severe Alzheimer's disease. *CNS Drugs*. Nov 1; 24(11): 909-927

- Carrillo-Mora P, Mena-Barranco F. J. & Navarrete-Báez H. (2013) Current status of modifying therapies in Alzheimer's disease. *Rev Mex Neuroci;* 15 (4): 201-214
- Chemerinski E, Petracca G, Sabe L, Dremer J. & Starskein S. (2001). The specifity of Depressive symptoms in patients with Alzheimer´s disease. *Am J Psychiatry;* 158: 68-72
- Choban MO, Khatoon S, Iqbal IG. & Iqbal K. (2006) Involvement of I2PP2A in the abnormal hyperphosphorylation of tau and its reversal by memantine. *FEBS Lett;* 580: 3973-9
- Clare L, Linden D, Phil D, Woods R, Whitaker R, Evans S, Parkinson C, Paasschen J, Nelis S, Hoare Z, Yuen K. (2010). Rugg M. Goal-Oriented Cognitive Rehabilitation for People With Early-Stage Alzheimer Disease: A Single-Blind Randomized Controlled Trial of Clinical Efficacy. *Am J Geriatr Psychiatry*; 18:10
- Clare, L. & Woods, R.T. (2004) Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer's disease: a review. *Neuropsychological Rehabilitation; 14, 385–401* doi:http://dx.doi.org/10.1191/0269215505cr911oa
- Conde Sala J.L. (2011) Calidad de vida de los pacientes y sobrecarga del cuidador en la enfermedad de Alzheimer. *Alzheimer. Real Invest Demenc;* 47: 3-5
- Coyne ML. & Hoskins L. (1997) Improving eating behaviors in dementia using behavioral strategies. *Clin Nurs Res*; 6: 275–290
- Craft S, Baker L, Montine TJ, Minoshima S, Watson S, Claxton A, et al. (2012) Intranasal Insulin Therapy for Alzheimer Disease and Amnestic Mild Cognitive Impairment A Pilot Clinical Trial. *JAMA Neurol;* 69: 29-38

- Cullum, C., Saine, K., Chan-Davis, L., Martin-Cook, K., Gray, K., & Weiner, M. (2001) Performance-based instrument to assess functional capacity in dementia: The Texas Functional Living Scale. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology;* 14, 103–108
- Cummings J. (2010) What Can Be Inferred from the Interruption of the Semagacestat Trial for Treatment of Alzheimer's Disease? *Biol Psychiatry*; 68: 876-878
- Cummings JL. (2008) Integrating symptomatic and disease-modifying treatments. *CNS Spectr*; 13: 28–30
- Daniel, GD. (2000) Antypsychotic treatment of psicosis and agitation in the elderly. *J. Clin. Psychiatry*; 61(suppl. 14): 49-52
- De Abajo F.J. (1997) BIFAP aplicado al estudio de la seguridad de los medicamentos. *Lacent* 350: 1045-1046
- Devanand, DP.; Miller, L.; Richards, M., y cols. (1992) The Columbia University scale for psychopathology in Alzheimer's disease. *Arch. Neurol*; 49: 371-376
- Diferentes series de gasto sanitario. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. [citado en julio de 2011]. Recuperado de: http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/pdf/Diferentes_series_de_gasto_sanitario.pdf
- Eastwood, R., & Reisberg, B. (1996) Mood and behaviour. *Gauthier S. (ed.): Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. Londres: MartinDunitz; 175-189
- Elfgren C.I. & Risberg J. (1998) Lateralized frontal blood flow increases during fluency tasks: influence of cognitive strategy. *Neuropsychologia*; 36: 505–512

- Engel T, Goñi-Oliver P, Lucas JJ, Avila J. & Hernández F. (2006) Chronic lithium administration to FTDP-17 tau and GSK-3 beta overexpressing mice prevents tau hyperphosphorylation and neurofibrillary tangle formation, but pre-formed neurofibrillary tangles do not revert. *J Neurochem*; 99: 1445-55.
- Farlow MR. & Evans RM. (1998) Pharmacologic treatment of cognition in Alzheimer's dementia. *Neurology*; 51:S36
- Fernández-Ballesteros R, Zamarrón M. D. & Tárraga L. (2005) Learning potential: a new method for assessing cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*; 17:119–28
- Forlenza OV, Diniz BS, Radanovic M, Santos FS, Talib LL. & Gattaz WF. (2011) Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnestic mild cognitive impairment: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*; 198: 351-6.
- Frisardi V, Solfrizzi V, Imbimbo PB, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, et al. (2010) Towards Disease-Modifying Treatment of Alzheimer's Disease: Drugs Targeting β-Amyloid. *Curr Alzheimer Res;* 7: 40-55.
- Galimberti D, Ghezzi L. & Scarpini E. (2013) Immunotherapy against amyloid pathology in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.* doi.org/10.1016/ j.jns.2012.12.013.
- Garre-Olmo J, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Turón-Estrada A, Hernández-Ferrándiz M, Lozano-Gallego M, Fajardo-Tibau C, Puig-Vidal O, Morante-Muñoz V. & Cruz-Reina M. M. (2002) Carga del cuidador y síntomas depresivos en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Evolución a los 12 meses. *Rev Neurol*; 34 (7): 601-607

- Georges J, Jansen S, Jackson J, Meyrieux A, Sadowska A. & Selmes M. (2008) Alzheimer's disease in real life –the dementia career's survey. *Int J Geriatr Psychiatry;* 23: 546-51
- Giordano M, Dominguez L, Vitrano T, Curatolo M, Ferlisi A, Prima A, Belvedere M. & Barbagallo M. (2010) Combination of intensive cognitive rehabilitation and donepezil therapy in Alzheimer's disease (AD). *Archives of Gerontology and Geriatrics* 51; 245–249
- Gong CX, Shaikh S, Wang JZ, Zaidi T, Grundke-Iqbal I. & Iqbal K. (1995) Phosphatase activity toward abnormally phosphorylated tau: decrease in Alzheimer disease brain. *J Neurochem;* 65: 732-8
- Günther V, Fuchs D, Schett P, Meise U. & Rhomberg HP. (1991) Kognitives Training bei organischem Psychosyndrom (Cognitive training in psycho-organic syndromes). *Dtsch Med Wochenschr*; 116: 846–851
- Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA. & Evans DA. (2003) Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol. Aug;* 60(8):1119-22
- Hepburn KW, Tornatore J, Center B. & Ostwald SW. (2001) Dementia family caregiver training: affecting beliefs about caregiving and caregiver outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2; 49: 450–457
- Hernández, C. R., Unturbe, F. M., Martínez-Lage, P. C., Lucas, A. F., Gregorio, P. G. & Alonso, T. O. (2007) Efectos del tratamiento combinado de fármaco más estimulación cognitiva en la demencia moderada: Seguimiento de dos años. *Revista Española De Geriatría y Gerontología*; 42(1), 3-10. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0211-139X(07)73515-1

- Ho L, Ferruzzi MG, Janle EM, Wang J, Gong B, Chen TY, et al. (2013) Identification of brain-targeted bioactive dietary quercetin-3-Oglucuronide as a novel intervention for Alzheimer's disease. *FASEB J*; 27: 769-81.96
- Hope, T.; Keene, J. Fairburn CG., y cols. (1999) Natural histoy of behavioural changes and psychiatric symptoms in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Br.J. Psychiatry*; 174: 39-44
- Hubbard, B. (2013) Evidence for a Common Mechanism of SIRT1 Regulation by Allosteric Activators. *Science*; 339, 6124: 1216-19
- Imran M. B, Kawashima R, Awata S. et al. (1999) Parametric mapping of cerebral blood flow deficits in Alzheimer's disease: a SPECT study using HMPAO and image standarization technique. *J Nucl Med*; 40: 244–249
- Jönsson L, Jönhagen ME, Kilander L, Soinienen H, Hallikainen M, Waldemar G, et al. (2006) Determinants of costs of care for patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*; 21: 449-59
- Jonsson L. & Wimo A. (2009) The cost of dementia in Europe: a review of the evidence, and methodological considerations. *Pharmacoeconomics;* 27(5): 391-403
- Jorgensen N, Cabañas M, Oliva J, Rejas J. & León T. (2008) Los costes de los cuidados informales asociados a enfermedades neurológicas discapacitantes de alta prevalencia en España. *Neurología*; 23: 29-39
- Kamphuis PJ. & Scheltens P. (2010) Can nutrients prevent or delay onset of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*; 20, 765- 775
- Kawashima R, Okita K, Yamazaki R et al. (2005) Reading aloud and arithmetic calculation improve frontal function of people with dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*; 60: 380–384

- Kemperman G, Gast D. & Gage FH. (2002) Neuroplasticity in old age: sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment. *Ann Neurol*; 52: 135–43
- Kesslak J. P, Nalcioglu O. & Cotman C. W. (1991) Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology*; 41: 51–54
- Knapp, MJ. y cols. (1994) A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *JAMA*; 271(13): 985-991
- Kremer A, Louis JV, Jaworski T. & Van Leuven F. (2011) GSK3 and Alzheimer's disease: facts and fiction. *Front Mol Neurosci*; 4: 17
- Kurz A. & Perneczky R. (2011) Novel insights for the treatment of Alzheimer's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 35; 373–379
- Lantons P. L. & Cairns N. J. (1994) The neuropsychology of Alzheimer's disease. *In: Burns A, Levy R, eds. Dementia. London: Chapman & Hall Medical*; 185–207
- Lawton MP, Brody EM. & Saperstein AR. (1989) A controlled study of respite service for caregivers of Alzheimer's patients. *Gerontologist*; 29: 8–16
- Liepert J, Bauder H, Miltner W. H. R, Taub E. & Weiller C. (2000) Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke*; 31: 1210–1216
- Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Gong CX. & Liu F. (2005) Contributions of protein phosphatases PP1, PP2A, PP2B and PP5 to the regulation of tau phosphorylation. *Eur J Neurosci*; 22: 1942-50
- López-Pousa S, Garre-Olmo J, Turon-Estrada A, Hernández F, Expósito I, Lozano-Gallego M, et al. (2004) Análisis de los costes de la enfermedad de

Alzheimer en función del deterioro cognitivo y funcional. *Med Clin (Barc);* 122: 767-72

- Lövdén M, Xu W. & Wang HX. (2013) Lifestyle change and the prevention of cognitive decline and dementia: what is the evidence? *Curr Opin Psychiatry*; 26: 239-43
- Lyketsos GC. & Olin J. (2002) Depression in Alzheimer's disease: overview and treatment. *Biol Psychiatry*; 52: 243-52. 8
- M. Peña-Casanovas J, Bermejo F, Guillén F, Hart WM, Espinosa C, et al. (1999) Coste de los recursos sanitarios de los pacientes en régimen ambulatorio diagnosticados de Alzheimer en España. *Med Clin (Barc);* 113: 690-5
- Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P. & Kivipelto M. (2010) Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol; 9: 702–716.* www.thelancet.com/neurology Vol 9
- Marriott A, Donaldson C, Tarrier N. & Burns A. (2000) Effectiveness of cognitive-behavioural family intervention in reducing the burden of care in carers of patients with Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry*; 176: 557–562
- Matsuda O, Shido E, Hashikai A, Shibuya H, Kouno M, Hara C. & Saito M. (2010) Short-term effect of combined drug therapy and cognitive stimulation therapy on the cognitive function of Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics; 10: 167–172.* doi:10.1111/j.1479-8301.2010.00335.x
- McGilton KS, Rivera TM. & Dawson P. (2003) Can we help persons with dementia find their way in a new environment. *Aging Ment Health*; 7: 363–371
- McKhann G. (2002) New Neurons for Aging Brains. *Ann Neurol*; 52:133–134

- Mittelman MS, Ferris SH, Steinberg G, Shulman E, Mackell JA, Ambinder A. & Cohen J. (1993) An intervention that delays institutionalization of Alzheimer's disease patients: treatment of spouse-caregivers. *Gerontologist;* 33: 730–740
- Mittelman MS, Haley WE, Clay OJ. & Roth DL. (2006) Improving caregiver well-being delays nursing home placement of patients with Alzheimer disease. *Neurology;* 67: 1592–1599
- Molinuevo J. L, Berthier M.L. & Rami L. (2011) Donepezil provides greater benefits in mild compared to moderate Alzheimer's disease: Implications for early diagnosis and treatment. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 52; 18–22
- Mulugeta E, Karlsson E, Islam A, Kalaria R, Mangat H, Winblad B, et al. (2003) Loss of muscarinic M4 receptors in hippocampus of Alzheimer patients. *Brain Res*; 960:259
- Muñiz R. y Olazarán J. (2009) Mapa de Terapias No Farmacológicas para Demencias Tipo Alzheimer Guía de iniciación técnica para profesionales. *Documento preparado para el Centro de Referencia Estatal (CRE) de Atención a Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias de Salamanca por Fundación Maria Wolff y el International Non Pharmacological Therapies Project*
- Nobili F, Vitali P, Canfora M, Girtler N, De Leo C, Mariani G, Pupi A, Rodríguez G. (2002) Effects of long-term Donepezil therapy on rCBF of Alzheimer's patients. *Clin Neurophysiol*; 113: 1241–1248
- Olazarán J, Muñiz R, Reisberg B, Peña- Casanova J, del Ser T, Cruz-Jentoft AJ, et al. (2004) Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology;* 63: 2348–2353

- Olazarán J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, del Ser T, Woods B, Beck C, Auer S, Lai C, Spector A, Fazio S, Bond J, Kivipelto M, Brodaty H, Rojo J.M, Collins H, Teri L, Mittelman M, Orrell M, Feldman H, Muñiz R. (2010) Nonpharmacological Therapies in Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord*; 30:161–178
- Onder G, Zanetti O, Giacobini E, Frisoni G, Bartorelli L, Carbone G, Lambertucci P, Silveri M.C. & Bernabei R. (2005) Reality orientation therapy combined with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: randomised controlled trial. *BJP, 187:450-455*
- Ostwald SK, Hepburn KW, Caron W, Burns T. & Mantell R. (1999) Reducing caregiver burden: a randomized psychoeducational intervention for caregivers of persons with dementia. *Gerontologist;* 39: 299–309
- Pei JJ, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Bogdanovic N, Winblad B. & Cowburn RF. (1998) Accumulation of cyclin-dependent kinase 5 (cdk5) in neurons with early stages of Alzheimer's disease neurofibrillary degeneration. *Brain Res*; 797: 267-277
- Peretz C, Korczyn AD, Shatil E, Aharonson V, Birnboim S. & Giladi N. (2011) Computer-based, personalized cognitive training versus classical computer games: a randomized double-blind prospective trial of cognitive stimulation. *Neuroepidemiology*; 36(2):91–9
- Portalfarma. Consejo general de los colegios farmacéuticos. Punto farmacológico nº 69 (2012). Recuperado de: http://www.portalfarma.com/Profesionales/comunicacionesprofesionales/puntosfarma/Documents/Informe_Alzheimer_PF69.pdf

- Portela Romero M, Pombo Romero J, Bugarín González R, Tasende Souto M. & Represa Veiga S. (2005) Utilización de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina para el tratamiento clínico de la demencia tipo Alzheimer. *Rev Esp Salud Pública*; 79: 665-672
- Price, BH.; Gurvit, H.; Weintraub, S., y cols. (1993) Neuropsychological patternsand language deficits in 20 consecutive cases of autopsy-confirmed Alzheimer'sdisease. *Arch. Neurol*; 50: 931-937
- Prieto Jurczynska C, Eimil Ortiz M, López de Silanes de Miguel C. & Llanero Luque M. (2011) Impacto social de la Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Fundación española de enfermedades neurológicas (FEEN).*
- Prince, M., Bryce, R., Ferri, C., (2011). World Alzheimer Report: The Benefits of Early Diagnosis and Intervention. *Alzheimer's Disease International*. Recuperdo de: www.alz.co.uk/worldreport2011
- Quayhagen MP, Quayhagen M, Corbeil RR, Hendrix RC, Jackson JE, Snyder L, et al. (2000) Coping with dementia: evaluation of four nonpharmacologic interventions. *Int Psychogeriatr*; 12: 249–265
- Radebaugh, TS.; Buckholtz, N. & Khachaturian, Z. (1996) Behavioral approaches to the treatment of Alzheimer's disease research strategies. *Int. Psychogeriatr;* 8 (suppl. 1): 7-12
- Raskind, MA. (1999) Evaluation and management of aggressive behavior in the elderly demented patients. *J. Clin. Psychiatry*; 60 (suppl. 15): 45-49
- Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S. & Möbius H. J. (2003) For the memantine study group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer´s Disease. *N Engl J Med*; 348: 1333-1341

- Reisberg B, Ferris S. H, de León M. D. & Crook T. (1982) The Global Deterioration Scale for Assessment of Primary Degenerative Dementia. *Am J. Psychiatry;* 189: 1136-1139
- Requena C. (2003) Estudio sobre los efectos del tratamiento combinado (fármaco y estimulación cognitiva) en la recuperación de las funciones cognitivas en la enfermedad de Alzheimer. Madrid. Memoria para optar a grado de doctor
- Requena C., López lbor M. I., Maestú F., Campo P., López lbor J. J., & Ortiz T. (2004) Effects of cholinergic drugs and cognitive training on dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders; 18(1), 50-54.* doi:http://dx.doi.org/10.1159/000077735
- Rozzini L, Costardi D, Vicini-Chilovi B, Franzoni S, Trabucchi M. & Padovani A. (2007) Efficacy of cognitive rehabilitation in patients with mild cognitive impairment treated with cholinesterase inhibitors. *Int J Geriatr Psychiatry*; 22: *356–360*. Recuperado de www.interscience.wiley.com DOI: 10.1002/gps.16811
- Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, Wurtman RJ, Wilkinson D, Twisk JW. & Kurz A. (2010) Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: Arandomized, controlled trial. *Alzheimers Dement*; 6, 1-10
- Scheltensa P, Twiskb J, Blesac R, Scarpinid E, Von Arnime C, Bongersf A, Harrisong J, Swinkelsf S, Stami C, de Waala H, Wurtmanj R, Wieggersf R, Vellask B. & Kamphuisf P. (2014) Efficacy of Souvenaid in Mild Alzheimer's Disease: Results from a Randomized, Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's Disease 31; 225–236* DOI 10.3233/JAD-2012-121189 IOS Press

- Schindler, T. (2008) PET scans reveal hormone replacement therapy may be beneficial for menopausal women. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imgaging. *Annual Metting*
- Schneider, L., Olin, J., Doody, R., Clark, C., Morris, J., Reisberg, B., et al. (1997) Validity and reliability of the Alzheimer's disease cooperative study–clinical global impression of change: The Alzheimer's disease cooperative study. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*; 11(Suppl. 2), S22–S32
- Schnelle JF. (1990) Treatment of urinary incontinence in nursing home patients by prompted voiding. *J Am Geriatr Soc*; 38: 356–360
- Shah R, Hyoung-Gon L, Xiongwei Z, Perry G, Smith M. & Castellani R. (2008) Current approaches in the treatment of Alzheimer's disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 62; 199-207
- Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, Royan L, Davies S, Butterworth M. & Orrell M. (2003) Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: Randomised controlled trial. *Br Journal of Psychiatry*; 183: 248–254
- Spector A., Orrell M., Davies S. et al. (2000) Reality orientation for dementia.Cochrane Database of Systematic Reviews. *Issue 4, CD001119. Oxford: Update software*
- Summers WK. (2006) Tacrine, and Alzheimer's treatments. *J Alzheimers Dis;* 9:439
- Sutcliffe C. & Larner S. (1988) Counselling carers of the elderly at home: a preliminary study. *Br J Clin Psychol*; 27: 177–178

- Tadaka E. & Kanagawa K. (2004) A randomized controlled trial of a group care program for community-dwelling elderly people with dementia. *Jpn J Nurs Sci;* 1: 19–25
- Tappen RM. (1994) The effect of skill training on functional abilities of nursing home residents with dementia. *Res Nurs Health*; 17: 159–165
- Tárraga L, Boada M, Modinos G, Espinosa A, Diego S, Morera A, Guitart M, Balcells J, López O. L. & Becker J.T. (2011) A randomised pilot study to assess the efficacy of an interactive, multimedia tool of cognitive stimulation in Alzheimer's disease. *Downloaded from jnnp.bmj.com on March 24, Published by group.bmj.com*
- Tárraga, L. (1991) Centros de día para pacientes con la enfermedad de Alzheimer. En: Boada, M.y Selmes, M. (eds.): La enfermedad de Alzheimer y otras demencias afines a debate. *Barcelona: 4 th Conference Systed'91*; 111-114
- Taub E, Uswatte G. & Elbert T. (2002) New treatment in neurorehabilitation founded on basic research. *Nat Rev Neurosci*; 3: 228–236
- Tekin, S. & Mega, M.S. (2001) Masterman, D.M., y cols. Orbitofrontal and anterior cingulare cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Arch. Neurol*; 49: 355-361
- Tobnick E. Deciphering the Physiology Underlying the Rapid Clinical Effects of Perispinal Etanercept in Alzheimer's Disease. *Curr Alzh Res*; 9: 99-109
- Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG. & Tak PP. (2008) Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*; 117: 244-79

- Van der Linden M. & Juillerat AC. (2004) Neuropsychological rehabilitation in early stage Alzheimer's disease: principles, methods and perspectives. *Rev Neurol* (Paris); 160 (4 Pt 2):S64-70
- Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT. & Delon MR. (1982) Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basalvforebrain. *Science*; 215:1237
- Whitehouse PJ. (2006) Quality of life: the bridge from the cholinergic basal forebrain to cognitive science and bioethics. *J Alzheimers Dis*; 9:447
- Winblad B, Andreasen N, Minthon L, Floesser A, Imbert G, Dumortier T, et al. (2012) Safety, tolerability, and antibody response of active Aβ immunotherapy with CAD106 in patients with Alzheimer's disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, first-in-human study. *Lancet Neurol;* 11: 597-604
- Winblad B, Grossberg G, Frolich L, Farlow M, Zechner S, Nagel J, et al. (2007) IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology*; 69:S14
- Wischik C. & Staff R. (2009) Challenges in the conduct of disease-modifyng trials in AD: practical experience from a phase 2 trial of tau-aggregation inhibitor therapy. *J Nutr Health Aging*; 13: 367-9
- Zarit SH, Zarit JM. & Reever KE. (1982) Memory training for severe memory loss: effects on senile dementia patients and their caregivers. *Gerontologist;* 22: 373–377
- Zhang B, Carroll J, Trojanowski JQ, Yao Y, Iba M, Potuzak JS, et al. (2012) The microtubule-stabilizing agent, epothilone D, reduces axonal dysfunction, neurotoxicity, cognitive deficits, and Alzheimer's-like pathology in an interventional study with aged tau transgenic mice. *J Neurosci*; 32: 3601-11