



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍAS Y DOCTORADOS EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

TÍTULO DEL TRABAJO

“EFECTO COGNITIVO, CONDUCTUAL Y FUNCIONAL DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL REPETITIVA (EMTR) EN PACIENTES CON POSIBLE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: comparación de dos modalidades de tratamiento”.

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

ALUMNA

Ruth Alcalá Lozano

TUTOR

Dr. Jorge Julio González Olvera. Investigador en Ciencias Médicas. Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente".

CIUDAD DE MÉXICO. FEBRERO 2017.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	4
1. Introducción.....	6
2. Antecedentes	8
2.1. Enfermedad de Alzheimer	8
2.2. Epidemiología	8
2.3. Etiopatogenia y factores de riesgo de la Enfermedad de Alzheimer	9
2.4. Anatomía macroscópica de la enfermedad de Alzheimer y perfil neuropsicológico	11
2.5. Concepto, clínica y estadios de la Enfermedad de Alzheimer	13
2.6. Síntomas conductuales y psicológicos en las demencias (SCPD).....	15
2.7. Diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer	18
2.8. Valoración funcional/evaluación funcional de la Enfermedad de Alzheimer	24
2.9. Tratamiento.....	27
2.10. Estimulación Magnética Transcranial.....	30
2.11. Estimulación magnética y Enfermedad de Alzheimer	32
3. Planteamiento del problema	43
4. Justificación.....	44
5. Objetivos.....	45
5.1. Objetivo general	45
5.2. Objetivos específicos.....	45
6. Hipótesis.....	46
7. Material y métodos	47
7.1 Arquitectura del estudio	47
7.2 Participantes	47
7.3 Criterios de selección	48
7.3.1 Criterios de inclusión.....	48
7.3.2 Criterios de exclusión.....	49
7.3.3 Criterios de eliminación.....	49
7.4 Variables y tipo de variables.....	50
7.4.1 Variable independiente.....	50
7.4.2 Variables para selección	50
7.4.2.1 Variables dependientes.....	51
7.4.2.2 Variables sociodemográficas y clínicas	52
7.5 Instrumentos de medición (validez y confiabilidad).....	57
7.6 Procedimiento general de la investigación.....	65
7.8 Tamaño de Muestra	71
8. Análisis estadístico.....	71
9. Recursos materiales.....	71

10. Consideraciones éticas	72
11. Resultados	74
Participantes	74
Características sociodemográficas y clínicas de la muestra.....	75
Comparación de EMTr entre ambas modalidades de tratamiento	78
Puntuaciones de Mini-mental State Modificado (MMSE-FOLSTEIN)	78
Puntuaciones de Alzheimer´s Disease Assessment Scale (ADAS-cog)	80
Puntuaciones del Inventario neuropsiquiátrico de Cummings (NPI)	83
Puntuaciones de la Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage (GDS-Y)	88
Puntuaciones de la escala IDDD (Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia. Modificada)	90
Puntuaciones de la escala de Impresión Clínica Global (Clinical Global Impression, CGI)	92
Efectos adversos	93
12. Discusión	94
13. Limitaciones	98
14. Conclusiones.....	101
.....	101
15. Referencias bibliográficas	102
17. ANEXOS	111
Anexo 1. Carta de consentimiento informado	111
Anexo 2. Escala Alzheimer´s Disease Assessment Scale -cognition (Adas-cog).....	118
Anexo 3. Mini mental State Modificado (MMSE-FOLSTEIN).....	119
Anexo 4. Fases evolutivas de la demencia. Escala de deterioro global de Reisberg (GDS).....	120
Anexo 5. Inventario Neuropsiquiatrico de Cummings (NPI)	122
Anexo 6. Escala de depresión geriátricode Yesavae (versión reducida)	136
Anexo 7. Escala IDDD (interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia)	137

RESUMEN

ANTECEDENTES: Enfermedad de Alzheimer (EA), trastorno neurodegenerativo. Afecta a 46.8 millones de personas mundialmente. Caracterizado clínicamente por declive cognitivo que afecta conducta y funcionalidad. Su etiología incierta, la eficacia de los tratamientos es limitada. La Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr) se ha establecido como posible tratamiento, es necesario realizar estudios para poder comparar resultados con la participación de áreas corticales estimuladas menos estudiadas

OBJETIVO: Determinar qué modalidad de tratamiento con EMTr tiene mejor efecto cognitivo, conductual y funcional en pacientes con posible EA, la aplicada sobre la Corteza Prefrontal Dorsolateral Izquierda (CPFDLi) vs. un protocolo con 6 regiones específicas para EA.

MATERIAL Y MÉTODOS: Ensayo clínico aleatorizado, ciego-sencillo, comparativo, estableciendo dos modalidades de tratamiento con EMTr dirigido a sujetos con la posible EA (Criterios diagnósticos del DSM-5): **1.** La aplicada sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPFDLi) **2.** Protocolo con 6 regiones específicas para EA consistente en estimulación en días alternos de: Broca, Wernicke y Corteza prefrontal dorsolateral derecha un día y Corteza de Asociación Parietal izquierda, Corteza de Asociación Parietal derecha y CPFDLi al día siguiente. Se administró a una frecuencia de 5 Hz y un total de 1500 pulsos por sesión, completando 15 sesiones, comparando: tiempo de respuesta, efectos a las 15 sesiones y post-tratamiento (4 semanas). Se buscaron diferencias entre ambas modalidades de aplicación al determinar cual tiene mejor efecto cognitivo, conductual y funcional. Las escalas de medición utilizadas fueron: ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale COGNITIVE), Escala de deterioro global, IDDD (Interview for Deterioration-in-Daily Living Activities in Dementia), Escala de Impresión Clínica Global, Escala de Depresión Geriátrica, Inventario neuropsiquiátrico de Cummings y Mini-mental State Modificado y se tomaron en cuenta, la edad, sexo, estado civil, escolaridad, ocupación, medicación y tiempo de medicación.

RESULTADOS: Hubo interacciones significativas en el tiempo en todas las medidas, sin encontrar diferencias significativas entre grupos.

CONCLUSIONES: Los resultados presentados en este estudio sugieren el potencial terapéutico de la EMTr en pacientes con EA leve a moderada, observado en los efectos que benefician la cognición y que conducen a un mejor rendimiento en actividades personales y complejas de la vida diaria así como en la conducta. Es necesario realizar estudios controlados y con mayor número de participantes para tener datos más claros.

1. Introducción

La demencia, clasificada como un Trastorno neurocognitivo en el Manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales en su edición más reciente (DSM-5) de la Asociación Psiquiátrica Americana, conforma un problema de salud pública de enormes proporciones ya que es una de las mayores causas de discapacidad en la vejez. En la actualidad, alrededor de 46.8 millones de personas viven con demencia en todo el mundo y se le atribuye el 11.9% de los años vividos con discapacidad a causa de enfermedades no transmisibles acortando la vida de los que desarrollan el trastorno (en países de ingresos altos se estima un riesgo de mortalidad dos veces y medio mayor), generando consecuencias devastadoras en función de su repercusión en los pacientes, sus cuidadores y familiares tanto en lo médico, como en lo psicológico y emocional pero también en lo económico, resultado la sociedad en general afectada por el consumo de recursos sociosanitarios. La Enfermedad de Alzheimer (EA) que pertenece a un subtipo de esta clasificación de Trastornos neurocognitivos mayores o leves es el más frecuente en muchos países (OMS y Alzheimer's Disease International (ADI), 2013) (Prince et al., 2015).

La búsqueda de las causas de EA, una caracterización detallada de la progresión de la enfermedad, y una mejor comprensión de las contribuciones de diversos factores genéticos y ambientales, siguen siendo parte esencial del estudio de este padecimiento, así como el tratamiento, ya que, no existe alguno para curar la EA y las intervenciones existentes aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) pueden mejorar la función cognitiva de manera transitoria y enlentecer o detener la progresión de la enfermedad aproximadamente de 6 a 12 meses (Alzheimer's Association, 2010) (Scheltens et al., 2016) (Alzheimer's Association, 2015).

Dada la creciente prevalencia y debilitante impacto de la EA, las intervenciones diagnósticas y terapéuticas exitosas son de relevancia inmediata ya que las herramientas con las que se trabaja (criterios diagnósticos de consenso, metodología de estudios y ensayos clínicos, etc.) no son capaces de recoger la realidad compleja de los pacientes atendidos en la práctica clínica diaria. Por lo tanto, las estrategias terapéuticas complementarias están siendo estudiadas en diversos ensayos clínicos y han tenido impacto, entre ellas se encuentra la Estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr), que genera un impacto fisiológico al modificar la neuroplasticidad y conectividad cerebral y aumentar el flujo sanguíneo cerebral dependiendo de la frecuencia, intensidad, número de impulsos y el área estimulada. La EMTr puede interactuar

con procesos normales de plasticidad cerebral, inducir e incrementar mecanismos compensatorios, que llevan a aumentar la reserva cerebral y así interferir con la evolución temporal de los síntomas clínicamente relevantes en las enfermedades neurodegenerativas como la EA. La perspectiva de la EMTr, se centra en la importancia de realizar más estudios con mejores diseños experimentales que permitan evaluar distintos parámetros de estimulación, utilizando herramientas clínicas, cognitivas, conductuales y neurofisiológicas con mayor sensibilidad y especificidad para lograr intervenciones más sólidas y realizar mejores comparaciones en los estudios (Freitas, Mondragón-Llorca, & Pascual-Leone, 2011) (R. Nardone et al., 2014) .

2. Antecedentes

2.1. Enfermedad de Alzheimer

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad cerebral degenerativa y la más común de las demencias. La demencia es un síndrome clínico caracterizado por deterioro progresivo en las funciones corticales superiores, pérdida de las habilidades previamente adquiridas e imposibilidad para realizar de manera autónoma las actividades diarias de una persona consciente, es decir, hay evidencia de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social), hasta el punto donde las actividades habituales de la vida diaria se ven comprometidas condicionando a una merma funcional que interfiera en el desenvolvimiento cotidiano del paciente (Prince et al., 2015) (Palomo, 2015).

2.2. Epidemiología

El número y proporción de adultos mayores alcanzan tal nivel que se han convertido en un tema de preocupación mundial. El proceso de industrialización, urbanización, modernización social, avances en salud pública y descubrimientos científicos, han llevado a la reducción de enfermedades letales y mejora de las condiciones de vida, generando un incremento de la esperanza de vida en un gran número de países y la disminución de la natalidad, originando el envejecimiento demográfico a nivel mundial. La prevalencia de la demencia aumenta exponencialmente con la edad en todas las regiones, en el informe mundial sobre el Alzheimer del 2015, se estima que de acuerdo a las proyecciones de la ONU, se calculó que 46.8 millones de personas mayores de 60 años sufren demencia en todo el mundo; en México eran 860, 000 según lo estimado en el 2014. Se proyecta que este número se duplique cada 20 años, llegando a 74.7 millones en el 2030 y los 131.5 millones en el 2050, en México se alcanzará la cifra de 3.5 millones. En los análisis de la incidencia global de la demencia, se estima que habrá más de 9.9

millones de casos nuevos cada año, es decir, un caso nuevo cada 3.2 segundos. Los estimados de prevalencia de la demencia han podido ser comparados en distintas regiones del mundo, hay una variación que va desde 2.07% de África Subsahariana Occidental hasta 8.5% en América Latina. La EA es el tipo de demencia más frecuente del 50 a 75%. En México se conoce que de la población adulta mayor existe una prevalencia de 7.3% y una incidencia de 27.3 (1000 personas/año) para la EA. La demencia acorta la vida de los que desarrollan el trastorno, la supervivencia media con Alzheimer es 7.1 años, sin embargo la variabilidad individual dificulta evaluar la contribución independiente de la demencia a la mortalidad (Prince et al., 2015) (Fitzpatrick, Kuller, Lopez, Kawas, & Jagust, 2005) (Geriatría, 2014).

2.3. Etiopatogenia y factores de riesgo de la Enfermedad de Alzheimer

Las causas y mecanismos de cómo se produce la EA aún permanecen por aclararse. Se considera como un proceso heterogéneo condicionado por factores genéticos y/o ambientales. Se desarrolla durante un periodo preclínico de varias décadas, lo que plantea la cuestión de que en medida de los factores de riesgo evaluados en la vejez o poco antes de la aparición de los síntomas clínicos son resultado del desarrollo de cambios patológicos en lugar de una relación causal. Por lo que los expertos creen que la EA es el resultado, así como otras enfermedades crónicas comunes de múltiples factores en lugar de una sola causa: 1) *edad*, es el mayor factor de riesgo pero no es suficiente por sí sola para causar la enfermedad; 2) *Apolipoproteína E (APOE) Gen-e4*, quienes heredan esta copia tiene tres veces más riesgo de desarrollar EA que los que no tienen e4, mientras que quienes heredan dos copias tienen de 8-12 veces más riesgo de presentar la EA. Quienes presentan esta copia además tiene riesgo de presentar la enfermedad a una edad más temprana; 3) *historia familiar*, los individuos con un familiar de primer grado con la EA tienen más riesgo de desarrollar la EA, ya que comparten factores ambientales y estilos de vida y no solo se explica por el riesgo genético; 4) *deterioro cognitivo leve*, quienes lo presentan son más propensos a desarrollar la EA y otras demencias; 5) *enfermedad cardiovascular*, muchos factores que incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular, se asocian a mayor riesgo de demencia, estos factores incluyen tabaquismo, obesidad y diabetes, hipertensión e hipercolesterolemia, por lo que los factores que protegen el corazón también reducen el riesgo de presentar EA u otras demencias, es decir la actividad física, una dieta saludable, dejar de fumar,

control de hipertensión, diabetes y colesterol son considerados como factores de riesgo modificables, es decir puede cambiar para disminuir la posibilidad de desarrollar EA y otras demencias; 6) *educación*, quienes tienen menos años de educación formal o educación en la infancia, tiene mayor riesgo de EA y otras demencias, basados en la hipótesis de la “reserva cognitiva” que permite a los individuos compensar cambios en el cerebro que podrían dar lugar a EA u otras demencias, considerando además que menor nivel educativo puede reflejar menor nivel socioeconómico que puede condicionar a malos hábitos alimenticios y de salud. El acceso a la educación es considerado como un potencial para la reducción de la demencia, así como evidencia consistente de varios estudios para una asociación inversa entre la actividad cognitiva y la demencia, sin embargo esto debe aún ser probado en ensayos controlados aleatorizados; 7) *compromiso social y cognitivo*, estudios indican que la permanencia social y mantenerse mentalmente activo apoya o construye la reserva cognitiva; 8) *traumatismo cerebral*, las lesiones cerebrales secundarias a un traumatismo, tanto moderadas como severas, aumentan el riesgo de desarrollar EA u otras demencias, sin embargo algunas pueden distinguirse de la EA u otras demencias solo con la autopsia. Hasta el momento, no hay evidencia suficientemente que con la reivindicación de que los cambios de estilo de vida se logre prevenir la demencia en una base individual, sin embargo tomando en cuenta el estudio de Rotterdam sobre la incidencia de demencia, encontró que la disminución de los factores de riesgo modificables daría lugar a una reducción del 30% en la incidencia de demencia, dejando como manifiesto la necesidad de otras estrategias terapéuticas al 70% de los casos restantes (Barnes & Yaffe, 2011)(Prince, Albanese, Guerchet, & Prina, 2014) (Prince et al., 2015) (Scheltens et al., 2016) (Alzheimer’s Association, 2015) (Reitz & Mayeux, 2014).

Se conocen alrededor de 424 mutaciones de genes asociadas en esta enfermedad, en particular, son tres los genes mutados implicados directamente en la formación de placas de amiloide, Proteína precursora de amiloide, Presenilina 1 y Presenilina 2. Además se ha identificado el alelo épsilon 4 de la apolipoproteína E (APOE- ϵ 4) como indicador pronóstico y principal factor de riesgo genético de la EA (Souslova, Marple, Spiekerman, & Mohammad, 2013).

Entre los mecanismos que parecen jugar un papel importante en la patología de la enfermedad, destacan la sobreproducción y acumulación de placas de beta amiloide, la

hiperfosforilación de la proteína tau (ovillos neurofibrilares), junto a procesos como mecanismos de apoptosis, estrés oxidativo, inflamación, factores tóxicos, vasculares, etc. Siendo la hipótesis del amiloide, y la patología de tau asociada la aceptada como mecanismo patogénico fundamental, aún se discute el papel de estos depósitos como consecuencia o causa de la EA. Las placas de beta amiloide, resultan tóxicas y están originadas por un procesamiento anormal de amiloide, procedentes de la proteína precursora de amiloide (PPA), estas placas destruyen de manera progresiva y degenerativa el prosencéfalo basal, que contiene un importante número de neuronas colinérgicas, lo que resulta en una disminución de la acetilcolina y conduce a un cambio generalizado en la actividad cortical, lo que conduce a un declive cognitivo significativo en varios dominios, siendo de esta la base fisiopatológica para el tratamiento sintomático con agentes que potencian la actividad colinérgica. Con esta teoría, la EA es un trastorno en el que los depósitos de amiloide en el exterior de la neurona y la formación de ovillos neurofibrilares en el interior de la neurona, están asociados con la pérdida progresiva de neuronas y sinapsis, dando lugar a la atrofia cortical y dilatación de los ventrículos laterales debido a la pérdida de tejido cerebral, que son las características generales de daño cerebral en la demencia. De manera adicional, una importante causa de la lesión cerebral en la EA es la isquemia, que puede ser causada por angiopatía amiloide cerebral (depósitos de amiloide en vasos sanguíneos), la aterosclerosis cerebral y enfermedad de pequeño vaso (Jellinger, 2009) (Ballard et al., 2011) (Scheltens et al., 2016) (Chen, Lin, & Chen, 2009).

2.4. Anatomía macroscópica de la enfermedad de Alzheimer y perfil neuropsicológico

Desde el punto de vista macroscópico un cerebro con EA no presenta ninguna característica lo suficientemente específica para diferenciarlo de forma inequívoca de uno que haya sufrido un proceso de envejecimiento normal, sin embargo la atrofia cerebral es de predominio cortical más pronunciada en la corteza temporal medial, especialmente en el sistema límbico, el hipocampo y la circunvolución de este se consideran como el biomarcador cerebral estructural para la EA, pero también del mismo sistema límbico, la amígdala y área entorrinal están afectadas. Se extiende a neocorteza frontal y parietal (áreas asociativas) y con una tendencia a respetar de forma característica las áreas primarias motora, sensitiva primaria y visual. También hay lesiones en algunas estructuras subcorticales: los núcleos de proyección cerebral colinérgicos (núcleo

basal de Meynert, banda diagonal de Broca y núcleo septal medial), serotoninérgicos (núcleos de rafe) y noradrenérgicos (locus coeruleus) (Stahl, 2013).

Se han reportado en estudios de neuroimagen que muestran atrofia e hipoperfusión del lóbulo temporal medial y parietal considerando que pueden ser biomarcadores para la EA (Jacobs, Van Boxtel, Jolles, Verhey, & Uylings, 2012). Es común encontrar una pérdida de tejido cerebral que determina un agrandamiento de los ventrículos. Sin embargo, estos cambios se ven frecuentemente en cerebros de personas añosas que murieron conservando sus funciones cognitivas. No obstante, una atrofia selectiva del hipocampo, acompañada de una dilatación predominante del asta temporal del ventrículo lateral, sí es más específica de EA, encontrándose rara vez en cerebros normales (Rabins, Rummans, Schneider, Tariot, & Anzia, 2010).

El síntoma cognitivo inicial en la EA es la pérdida de la memoria episódica, caracterizada porque los pacientes presentan dificultad para aprender y retener nueva información en las fases prodrómicas de la enfermedad, este hecho es consecuencia de la afectación en fases iniciales de la corteza entorrinal e hipocampo que son áreas relacionadas con la memoria episódica y por tanto, de referencias contextuales y eventuales que nos sitúan en una fecha determinada. Posteriormente aparecen las primeras dificultades para recordar datos de memoria episódica autobiográfica, costándole al paciente recordar eventos que han tenido lugar en su trayectoria vital reciente. La retención deficitaria de la información conlleva a que los datos autobiográficos se retengan con dificultad, complicando su evocación posterior. Otros subtipos de memoria, como procedimental y semántica están preservados en fases iniciales de la EA. Generalmente las alteraciones anatomopatológicas afectan ambos hemisferios cerebrales, por lo que la memoria episódica se altera tanto en material visual como verbal. Déficit visoespaciales no son relevantes en la EA inicial, lo que no debe confundirse con las dificultades para orientarse al inicio de la enfermedad ya que esto está influido por el déficit de memoria. La corteza parietal está implicada en estos procesos ya que se activa durante la recuperación de la memoria episódica y por tanto el daño a esta región la perjudica notablemente (Cabeza, 2008).

Los procesos progresan hacia zonas corticales del lóbulo temporal lateral apareciendo así alteraciones del lenguaje y memoria semántica. Por lo que, la anomia o alteración de la denominación de nombres comunes aparece conforme la enfermedad evoluciona. Otros aspectos como comprensión de lenguaje y el lenguaje escrito se preservan hasta fases más avanzadas. Se

presentan alteraciones en fluidez verbal con consigna semántica y dificultades en la ejecución de pruebas que implican asociaciones semánticas no verbales (Zarek, 1998).

Al afectarse las áreas de asociación temporoparietales, aparecen apraxia, trastornos de percepción visual compleja y alteraciones de lectoescritura. La apraxia ideomotora y constructiva son representativas de EA en fases iniciales y moderadas, mientras que la del vestir es en estadios más avanzados.

La afección de vías occipitotemporales y occipitoparietales secundarias a la afección de áreas terciarias de asociación lleva a la aparición de alteraciones en la percepción visual compleja dificultando la identificación visual de objetos, su identificación y organización espacial.

La sintomatología asociada a las alteraciones de las funciones cognitivas frontales, se caracterizan por un anosognosia temprana y a trastornos cognitivos ejecutivos, como la alteración de la flexibilidad cognitiva o pérdida de la capacidad de abstraer o planificar; alteraciones de la conducta social e inhibición de impulsos (Suárez-González, Crutch, Franco-Macías, & Gil-Néciga, 2015).

Se habla de que los cambios asociados con la EA pueden comenzar hasta 20 años antes de que aparezcan los síntomas y durante este tiempo los individuos pueden funcionar con normalidad, a pesar de los cambios neurodegenerativos hasta que ya no se pueden compensar los daños neuronales que se han producido y es así como los individuos comienzan a mostrar sutil disminución cognitiva, el daño avanza y el deterioro cognitivo es obvio y posteriormente se dañan las funciones corporales (Alzheimer's Association, 2015).

2.5. Concepto, clínica y estadios de la Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer clínicamente condiciona la aparición de un síndrome demencial que se caracteriza por un declive en el funcionamiento intelectual que abarca funciones como la memoria y otros aspectos corticales, con alto impacto funcional y presencia constante de síntomas neuropsiquiátricos diversos. La evolución clínica que caracteriza a la EA es la siguiente: afectación de la memoria generalmente como primer síntoma y con el paso del tiempo genera una pérdida o deterioro global de múltiples funciones superiores: orientación, lenguaje,

praxias, gnosias, función visual superior/percepción, funciones ejecutivas y juicio. Aparición de alteraciones conductuales y progresión hacia la pérdida de independencia. Solo en estadios finales se pierden las funciones motoras.

La EA es una entidad heterogénea y esto también se puede ver reflejado en su curso evolutivo, porque no todos los pacientes presentan el mismo patrón de deterioro. Sin embargo, de forma global los investigadores piensan que la mayoría de los casos suelen transcurrir por lo general, en fase preclínica, demencia leve, moderada y grave, desde el 2011, los criterios diagnósticos fueron revisados y se amplió el concepto de la EA en tres etapas que reflejan el modelo de secuencia dinámica actual de los cambios cerebrales estructurales y funcionales: a). Primera etapa: preclínico (amiloidosis asintomática). b). Segunda etapa: deterioro cognitivo leve (sintomática además de la presencia de amiloidosis y neurodegeneración). c). Tercera etapa: demencia (amiloidosis con neurodegeneración y mayor deterioro cognitivo). Tras la aparición de los primeros síntomas cognitivos, el paciente tendrá una EA prodrómica, con alteraciones en la memoria y existencia de biomarcadores de EA, pero en los que la alteración cognitiva no es de la suficiente entidad como para que el cuadro constituya una demencia, una vez que progresa a la fase de demencia puede considerarse como EA típica, si las manifestaciones clínicas son las más clásicas; EA atípica, si en la clínica se aprecia afasia progresiva no fluente, afasia logopéunica, la variante frontal de EA o una atrofia cortical posterior; o EA mixta.

Se reporta que el típico deterioro anual en los pacientes sin tratamiento es de 2 a 4 puntos del Mini-Examen del Estado Mental (Mini-Mental State, MMSE) y de 7 puntos en la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer-subescala Cognitiva (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale, ADAS-Cog). La severidad de la EA es frecuentemente definida por la puntuación del Mini-Mental State Examination (MMSE): 1). Enfermedad de Alzheimer Leve con puntuación de 21-26; 2). Enfermedad de Alzheimer Moderado: 15-20; 3). Enfermedad de Alzheimer Moderadamente Severa con puntuación menor a 10-14. 4). Severa menos de 10 puntos (NICE, 2014).

Como el déficit determina menor capacidad para realizar actividades de la vida cotidiana, la mayoría de los pacientes se volverán totalmente dependientes de otros. Con el tiempo van apareciendo acontecimientos clínicos determinantes en la calidad de vida del paciente y sus

cuidadores: pérdida de capacidad en actividades de la vida diaria, síntomas conductuales y psicológicos, inmovilidad, trastorno del leguaje, trastornos de la alimentación, infecciones, etc.

Una historia precisa de la demencia es particularmente importante en el diagnóstico, con el fin de establecer la relación temporal entre los posibles factores etiológicos y el inicio de la declinación cognitiva, lo que puede ayudar a identificar el proceso fisiopatológico subyacente causando la demencia. Múltiples fuentes de información, incluidos los registros médicos del paciente, se deben utilizar para complementar la información proporcionada por el paciente y la familia o cuidadores. La importancia de ubicar al paciente con demencia en un estadio evolutivo determinado, radica en la necesidad de programación del tratamiento farmacológico y no farmacológico, propiciar los recursos sociosanitarios necesarios, evaluar la efectividad de la terapia aplicada y establecer un pronóstico. La dificultad de estadificar la enfermedad radica principalmente en la diversidad de presentaciones de la misma enfermedad. Las escalas más empleadas en la EA son: la Clinical Dementia Rating (CDR), la General Deterioration Scale (GDS) y Functional Assesment Staging (FAST), las dos últimas diseñadas por Reisberg en 1982 y 1988 consecutivamente, en la segunda se agregaron estadios haciéndola más útil para evaluación de estadios más avanzados.

2.6. Síntomas conductuales y psicológicos en las demencias (SCPD)

Las manifestaciones no cognitivas de la demencia han sido descritas como signos y síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD) por la Asociación Internacional de Psicogeriatría (International Psychogeriatric Association), los define como “Las alteraciones de percepción, del contenido del pensamiento, estado de ánimo y conducta de los pacientes con demencia”. Son parte de la propia enfermedad, a veces, presentan la manifestación inicial y/o aparecen a lo largo de la evolución del 97% de los pacientes con demencia. Además con el avance de la enfermedad, la carga de atención aumenta más por estos problemas que por la disfunción cognitiva (Dubois et al., 2016) (Steinberg et al., 2010). Esto puede conducir a la institucionalización prematura, aumento de los costos y pérdida significativa de la calidad de vida de los pacientes y de su familia/cuidadores (“An introduction to BPSD The IPA Complete Guides to,” 2012)

Solo los criterios de la NIA-AA incluyen a los SPCD como uno de los posibles criterios diagnósticos, a pesar de que algunos SPCD pueden ser los primeros síntomas encontrados en los inicios de la EA, ser predictores de la funcionalidad o decline cognitivo. La apatía, ansiedad y depresión presentes en pacientes con deterioro cognitivo leve pueden presentar mayor riesgo de demencia o incluso ser los primeros síntomas (Beaudreau, Kaci Fairchild, Spira, Lazzeroni, & O'Hara, 2013).

Los síntomas SCPD en muchos casos son controlables con tratamiento, por ello es fundamental su evaluación en este tipo de pacientes. Para tratar de organizar de alguna forma la exposición de los SCPD, se propone la afectación en tres esferas: psicótica, anímica y conductual, estos síntomas no son independientes unos de otros ya que unos síntomas pueden ser consecuencia de los otros (FIGURA 1).

De los SCPD los síntomas depresivos aparecen hasta en un 77% de los pacientes con demencia y los síndromes depresivos completos, en torno al 20%. En un principio, es lógico pensar que los cuadros anímicos sean más frecuentes en los estadios iniciales de la demencia, donde aún el paciente puede tener conciencia de su situación, así como los síntomas psicóticos, pueden aparecer más en las fases moderadas y graves, aunque no puede identificarse un síntoma con una fase determinada de la enfermedad (Steinberg et al., 2010).

Con la depresión se debe hacer un diagnóstico diferencial con "pseudemencia" si aparece en fases iniciales de la demencia, ya que este último es un cuadro de depresión donde aparecen trastornos cognitivos y diferenciarlos puede ser complicado ya que en muchos casos el inicio de la demencia ocurre uno o dos años después de la depresión probablemente ésta haya sido en realidad un pródromo o precursor de la demencia. Por tanto la depresión no solo puede ser confundida con la demencia, puede preceder a la aparición de la demencia y estar asociada con un aumento de dos veces en el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo o demencia.

MANIFESTACIONES NO COGNITIVAS Y CONDUCTUALES TÍPICAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

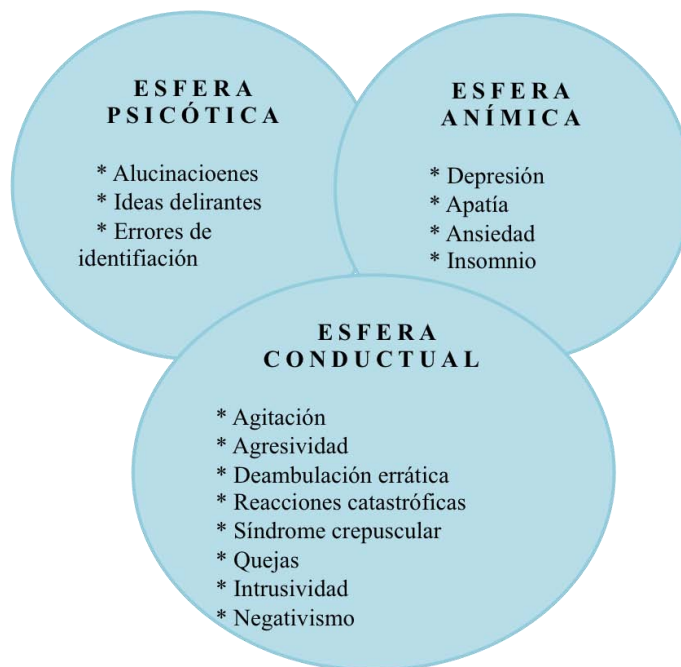


FIGURA 1. Clasificación de los Síntomas Conductuales y Psicológicos en las Demencias (SCPD) (Carmona & Fernández, 2011).

La depresión en el contexto de la demencia, tiene la problemática de considerar los síntomas como independientes o potencialmente distinguibles de los mismos síntomas que ocurren fuera de la depresión en la demencia (síndrome adicional, aunque uno que probablemente se deba al mismo proceso de la enfermedad subyacente) o si los síntomas consistentes con depresión se consideran indicativos de una depresión potencialmente tratable sin importar si parecen los síntomas como en muchas otras personas con demencia. Se debe tomar en cuenta los detalles de los síntomas depresivos en pacientes con demencia, ya que la irritabilidad y aislamiento social, además de los propios de un cuadro depresivo (Waldemar et al., 2007) (Chemerinski, Petracca, Sabe, Kremer, & Starkstein, 2001). Se ha demostrado que los pacientes con EA leve y moderada no son plenamente conscientes de la magnitud de sus síntomas depresivos comparándolos con ancianos que no tienen demencia y están deprimidos, por lo que se puede llevar a la conclusión de que los síntomas depresivos en el paciente con demencia deben ser tomados como tales y por ende ser tratados, pero también debe tomarse en cuenta que una de las soluciones a la ausencia de información válida por parte del paciente de una anamnesis completa es hablar con un informante (Chemerinski et al., 2001).

2.7. Diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer

El diagnóstico clínico tiene una exactitud del 90% con buena coincidencia entre médicos basándose en el juicio clínico del médico, considerando los criterios utilizados previamente, con los que se tomaba en cuenta el informe familiar y los resultados de pruebas cognitivas, sin embargo los nuevos criterios y directrices permiten incorporar la identificación de las tres etapas de la EA, además se han incorporado biomarcadores, ya que conforme se avanza en el estudio de las enfermedades neurodegenerativas, aparece la necesidad de perfilar criterios diagnósticos de consenso para unificar la práctica médica.

El diagnóstico de EA ha llevado al establecimiento de una serie de criterios clínicos que son de gran utilidad. Los elaborados por la sociedad Norteamericana de Psiquiatría recogidos en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM IV-TR y los creados por la Organización Mundial de la Salud, recogidos en la Clasificación Internacional de las Enfermedades, 10ª edición (CIE 10), tienen una línea similar, sin embargo la edición vigente del DSM es la quinta, DSM-5 (TABLA I), publicada en 2013 y, los propuestos por el grupo de trabajo NINCDS-ADRDA revisados en el 2011 y ahora denominados NIA-AA y los criterios Dubois et al. son los más utilizados, pero es importante resaltar que los últimos (NIA-AA y Dubois) clasifican los estados presintomáticos. El DSM-5, contempla un estadio patológico predemencial, así como introduce el concepto de trastorno neurocognitivo y lo divide en tres categorías: delirium, trastorno neurocognitivo menor y trastorno neurocognitivo mayor. Los dominios sintomáticos estudiados para el diagnóstico son: atención, función ejecutiva, aprendizaje, memoria, lenguaje, funciones visoperceptivas y visoconstructivas y cognición social. La diferencia entre el trastorno neurocognitivo mayor y menor se da en la interferencia de los síntomas y su repercusión en la funcionalidad del paciente.

Los criterios más específicos para la EA probable son los de Dubois et al, ya que no se utilizan para otro tipo de demencia, clínicamente se centran en la afección gradual y progresiva de la memoria episódica, ya sea aislada o asociada pero se debe objetivizar mediante test neuropsicológicos, a este criterio se le suma la presencia de atrofia en el lóbulo temporal medial que debe ser evidenciada por resonancia magnética, las alteraciones de biomarcadores en el

líquido cefaloraquídeo, alteraciones en pruebas de neuroimagen funcional con PET o evidenciar una mutación autosómica dominante en un familiar de primer grado. Los criterios de exclusión según Dubois et al, de acuerdo a los datos de la historia clínica (inicio súbito y presencia temprana de trastornos de la marcha, crisis convulsivas o alteraciones conductuales), por datos de exploración (datos de focalidad en la exploración neurológica, signos extrapiramidales precoces) y otras enfermedades médicas que presenten intensidad suficiente como para justificar la pérdida de la memoria. Estos criterios permiten acoplar los datos clínicos, bioquímicos, radiológicos y anatomoclínicos, acercándose a tener un diagnóstico más certero de la EA, pero la necesidad de recursos técnicos y financieros para usar estos criterios y poder llegar a estos diagnósticos de mayor probabilidad de certeza aun no está al alcance de un entorno clínico.

Existe cierto consenso entre los criterios diagnósticos de estos sistemas de clasificación, mostrando diferencias que tienen que ver principalmente con que los criterios NIA-AA involucra los síntomas conductuales o comportamiento y cambios en personalidad sumado a las alteraciones cognitivas. El diagnóstico de EA según los criterios del NIA-AA especifica que se tiene que confirmar el proceso demencial mediante la realización de una evaluación neuropsicológica objetiva, criterio que se ha establecido en la quinta edición del DSM como “Un deterioro sustancial del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa”. Por último, según los criterios del NIA-AA, es importante señalar que el diagnóstico de EA se puede realizar mediante distintos grados de certeza: posible, posible con evidencia de proceso fisiopatológico de EA, probable, probable con un nivel de certeza incrementado, probable con evidencia de proceso fisiopatológico de EA y fisiopatológicamente probada, y en el DSM- 5 como probable o posible. Al margen de las discordancias, todos los criterios parecen coincidir en algunos extremos sobre los que debe aclararse el diagnóstico de demencia: 1) afectación de la memoria y otras esferas cognitivas en otro tiempo no afectadas; 2) repercusión en el ámbito laboral y/o social o actividades habituales que interfieran con la independencia; y 3) que el cuadro no se produzca sólo en estados de alteración de la conciencia (Palomo, 2015) (Dubois et al., 2016)

Así como se han desarrollado criterios para la caracterización clínica, se han desarrollado otros criterios anatomopatológicos con la finalidad de encontrar un criterio de referencia del diagnóstico definitivo de la EA. Por otro lado, el diagnóstico es posible con el uso de biomarcadores que se van detectando en distintos momentos del proceso fisiopatológico, en lo sucesivo aparecen de la siguiente manera, en principio pueden encontrarse biomarcadores de acumulo de amiloide en el cerebro que son la disminución de líquido cefalorraquídeo de $A\beta_{42}$ e incremento en retención de trazadores de amiloide empleando tomografía por emisión de positrones (PET); enseguida aparecen biomarcadores de disfunción sináptica que son la captación de fluorodeoxiglucosa en PET en la región temporoparietal y las disfunciones en esa área en la resonancia magnética (RM) funcional y al final los de pérdida neuronal, que se distingue por atrofia cerebral en el lóbulo temporal medial y corteza paralímbica y temporoparietal valorado con RM estructural. Otro biomarcador es el incremento de proteína tau en líquido cefalorraquídeo como un indicador de daño neuronal más no es específico de EA (Sperling et al., 2011). La gran limitación de los biomarcadores es su margen de error ya que la probabilidad de certeza en el diagnóstico es inferior al 80%.

Con respecto a los antecedentes neuropsiquiátricos de los pacientes o con trastorno mental grave, las clasificaciones diagnósticas no presentan criterios específicos, ya que estos trastornos pueden provocar alteraciones cognitivas estables en el tiempo pero también pueden desarrollar una demencia.

La demencia puede ser razonablemente diagnosticada a través de la evaluación clínica, una evaluación cognitiva, pruebas de laboratorio básicas y prueba de neuroimagen (tomografía por emisión de positrones (PET) y/o resonancia magnética). Para casos de mayor dificultad diagnóstica será necesario disponer de valoración neuropsicológica compleja, pruebas de neuroimagen funcional (SPECT, PET, RNM funcional) y otras pruebas auxiliares como electroencefalograma, punción, lumbar. Apoyando lo antes mencionado, el diagnóstico de demencia tiene tres componentes: 1) diagnóstico clínico; 2) diagnóstico etiológico; 3) identificación de comorbilidades y factores que pueden incidir en el deterioro cognitivo. Esto se lleva a cabo con:

a) *Historia clínica.* Se lleva cabo un análisis de presentación, dominios afectados, modelo de progresión de la enfermedad e impacto en actividades sociales, laborales e instrumentales y básicas de la vida diaria; un inicio insidioso y progresivo es sugestivo de EA. Se debe realizar anamnesis sobre factores de riesgo vascular, factores protectores de demencia y antecedentes familiares y descartar causas que puedan llevar a deterioro (fármacos o enfermedades) y realizar una valoración funcional y conductual. La Historia Clínica debe ser complementada por un informante y evaluar el soporte familiar y social que será de utilidad en el manejo de la enfermedad a largo plazo (Sorbi et al., 2012).

b) *Test cognitivo.* La evaluación cognitiva debe ser realizada en todos los pacientes, no dejando de lado que una puntuación determinada en un test neuropsicológico no hace el diagnóstico de demencia. Hasta el momento ningún test cognitivo breve ha demostrado ser superior a otro para el diagnóstico diferencial de demencia. El MMES es el test breve más ampliamente utilizado, se ha propuesto en las nuevas recomendaciones utilización del MoCA y el DemTect para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve ya que los consideran más útiles para detectar este cuadro. También es útil y se ha recomendado el uso de MMSE y el test del reloj.

c) *Neuroimagen.* La realización de pruebas de neuroimagen puede ayudar al diagnóstico diferencial y a la toma de decisiones en cuanto al manejo que se debe hacer del paciente. El consenso canadiense solo recomienda la realización de una prueba de neuroimagen en los casos que cumplan los criterios que se describen en la TABLA II, sin embargo las clasificaciones actuales para el diagnóstico pueden considerarles como biomarcadores. La Tomografía computarizada (TC) o Resonancia magnética (RM) son útiles para descartar lesiones estructurales que pueden contribuir a la demencia. La evidencia actual indica que la atrofia temporal medial, hipocampal, y atrofia de corteza parietal y ampliación ventricular que puede ser visualizada en la Resonancia Magnética Estructural avala con firmeza la probabilidad de EA cuando hay manifestaciones clínicas que correlacionan con pérdida de función cognitiva (Ballard et al., 2011). La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) revela hipometabolismo temporoparietal en pacientes

con EA y niveles elevados de amiloide cerebral. La hipoperfusión bilateral en áreas temporales es un signo precoz de EA. En casos en que el cuadro de EA es típico se tiene mayor correlación diagnóstica con SPECT. Hipometabolismo de la glucosa cerebral corteza temporoparietal se hace evidente en tomografía por emisión de positrones fluorodexiguocosa (FDG-PET) a medida que avanza la EA. De todos los estudios el más accesible es la RM y de entre todas las técnicas la volumétrica es el método de elección como un biomarcador y mide la progresión, logrando identificar la dilatación ventricular, atrofia de la corteza medial temporal, corteza temporal, corteza parietal y en frontal.

d) *Otras pruebas.* El electroencefalograma y la punción no se recomiendan de rutina.

e) *Marcadores genéticos.*

Con lo anterior cabe considerar que al analizar los criterios y como debemos hacer el diagnóstico, se debe concluir que muy pocas cosas de las que se han afirmado están suficientemente claras por más consenso que se haya obtenido en reuniones con expertos. El *gold estándar* del diagnóstico de demencia (el estudio neuropatológico cerebral), queda relegado a una prueba que sustenta el diagnóstico más no de manera definitiva, ya que mismos cambios pueden producir clínicamente trastornos cognitivos diferentes o no producir trastorno; por otro lado criterios diagnósticos cerrados a un solo tipo de demencia, no son útiles totalmente ya que es frecuente que coincidan distintas causas de demencia, es decir demencias mixtas.

TABLA 1. Criterios diagnósticos requeridos para EA de acuerdo a la clasificación del DSM 5.

TRASTORNO NEUROCOGNITIVO MAYOR

A. Evidencias de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basada en:

1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva y
2. Un deterioro sustancial del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.

B. Los déficits cognitivos interfieren con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas (es decir, por lo menos necesita asistencia con las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o cumplir los tratamientos).

C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional.

D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

Especificar si debido a:

Enfermedad de Alzheimer, Degeneración del lóbulo frontotemporal, Enfermedad por cuerpos de Lewy, Enfermedad vascular, Traumatismo cerebral, Consumo de sustancia o medicamento, Infección por VIH, Enfermedad por priones), Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Otra afección médica, Etiologías múltiples, No especificado.

Especificar:

Sin alteración del comportamiento: Si el trastorno cognitivo no va acompañado de ninguna alteración del comportamiento clínicamente significativa.

Con alteración del comportamiento (especificar la alteración): Si el trastorno cognitivo va acompañado de una alteración del comportamiento clínicamente significativa (p. ej., síntomas psicóticos, alteración del estado de ánimo, agitación, apatía u otros síntomas comportamentales).

Especificar la gravedad actual:

Leve: Dificultades con las actividades instrumentales cotidianas (es decir, tareas del hogar, gestión del dinero).

Moderado: Dificultades con las actividades básicas cotidianas (p. ej., comer, vestirse).

Grave: Totalmente dependiente.

TRASTORNO NEUROCOGNITIVO MAYOR DEBIDO A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

A. Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.

B. Presenta un inicio insidioso y una progresión gradual del trastorno en uno o más dominios cognitivos (en el trastorno neurocognitivo mayor tienen que estar afectados por lo menos dos dominios).

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

Para el trastorno neurocognitivo mayor:

Se diagnostica la **enfermedad de Alzheimer probable** si aparece algo de lo siguiente; en caso contrario, debe diagnosticarse la **enfermedad de Alzheimer posible**.

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

2. Aparecen los *tres* siguientes:

a. Evidencias claras de un declive de la memoria y del aprendizaje, y por lo menos de otro dominio cognitivo

(basada en una anamnesis detallada o en pruebas neuropsicológicas seriadas).

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

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

2.8. Valoración funcional/evaluación funcional de la Enfermedad de Alzheimer

La valoración funcional o evaluación funcional, es una medida de cambio (cualitativo y cuantitativo), de cómo una persona efectúa ciertas tareas o funciones en los distintos aspectos de la vida. Proceso global y multidimensional que abarca cuatro categorías principales de las funciones humanas: físicas, mentales, afectivas y sociales. Se debe diferenciar del término “capacidad funcional” que podría definirse como capacidad del individuo para procurarse y realizar los propios cuidados personales, desarrollar actividades físicas necesarias para atender su salud física y mental, atender el control emocional y llevar a cabo los roles sociales. Por lo anterior es importante valorar la función en relación con la capacidad funcional y con la funcionalidad previa.

El deterioro de la funcionalidad es uno de los aspectos clave que separa lo que es demencia de lo que no lo es sin embargo algún deterioro funcional puede presentarse desde fases muy tempranas de la enfermedad. Frecuentemente, la evaluación de estas capacidades tiene con frecuencia más sensibilidad que la evaluación cognitiva. Cabe por lo tanto, diagnosticar demencia cuando las alteraciones clínicas conducen a una disminución apreciable del rendimiento en las actividades sociales y laborales comparadas con el nivel previo. Las funciones básicas de autocuidado en buena parte de las actividades complejas pueden estar intactas, es decir en fases iniciales de demencia únicamente se afectan las actividades más complejas (que sólo trascienden en la vida social) y en fases avanzadas se dejan de realizar las más primarias, con la consiguiente pérdida de autonomía e independencia, precisando a los cuidadores de forma continua para su autogobierno, cuidado y movilidad .

El estudio de la funcionalidad permite valorar comorbilidad y pronóstico de la enfermedad, predecir el riesgo de institucionalización y mortalidad, constituyendo una herramienta fundamental para optimizar y adecuar los recursos sociosanitarios disponibles a la medida de las necesidades individuales. La valoración funcional resulta trascendental para clasificar a los pacientes y evaluar la respuesta al tratamiento (Dubois et al., 2016)(M., A., J., & W., 2013).

La alteración funcional en la EA sigue un patrón en el que se afectan en primer lugar las actividades más complejas (Actividades avanzadas), posteriormente las instrumentales y en fases de demencia moderadamente grave o grave se alteran las actividades más básicas de autocuidado o movilidad (FIGURA 2). Al inicio de la enfermedad la repercusión funcional es más evidente cuanto mayor sea el nivel de exigencia profesional o la actividad social desarrollada por el paciente. Las actividades básicas pueden considerarse independiente del género e independientes del nivel cultural, la evaluación de las actividades instrumentales y avanzadas debe tener en cuenta el nivel premórbido y características precisas de cada sujeto, que hacen que lo realmente valorable sea el cambio o declinar de algo “que antes se hacía y ahora no se hace” y además resulte mucho más predictivo si lo valora un informador fiable, por lo tanto, la valoración funcional en EA es obligatoria, ya que determina cuales son las ayudas y dispositivos asistenciales más adecuados, se evalúa cuáles son las actividades básicas de la vida diaria con el índice de Katz y las instrumentales con la escala de Lawton Brody, sin embargo no son diseñadas específicamente para demencia. La escala Functional Assessment Questionnaire (FAQ) es la recomendada por la Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) y por el Canadian Consensus Conference on Dementia, sin embargo hay otros instrumentos considerados como buenos medidores funcionales de respuesta terapéutica en EA, por ejemplo la Interview for Deterioration of Daily Living in Dementia (IDDD) que evalúa la gravedad de la demencia y fue creada para aquellos pacientes que aun no han sido institucionalizados y distingue aspectos como la iniciativa para realizar la acción y el hecho de realizarla. El DSM-5 y los criterios de la NIA-AA mencionan el declive en la capacidad de independencia y la interferencia en la capacidad para desenvolverse en las actividades habituales, pero ninguno de los criterios sugiere la forma adecuada de medirlos, llevando esto a una gran variabilidad debido a que el nivel de auto y hetero exigencia funcional para las personas de edad avanzada es muy distinto en los diferentes ámbitos socioeconómicos y culturales (M. et al., 2013) (Montero Mendoza & Pelegrín Molina, 2010).

ACTIVIDADES BÁSICAS	ACTIVIDADES INSTRUMENTALES	ACTIVIDADES AVANZADAS
<p>Autocuidado</p> <p>Comer Control de esfínteres Uso del retrete Aseo personal Vestirse Bañarse</p> <p>Movilidad</p> <p>Trasferencias Deambulaci3n</p>	<p>Uso del tel3fono Hacer compras Preparar comida Cuidar de la casa Lavar la ropa Uso de transporte Manejo de medicaci3n Manejo del dinero</p>	<p>Actividad f3sica</p> <p>Ejercicio f3sico Trabajos Otras</p> <p>Actividad social</p> <p>Aficiones Viajes Participaci3n social</p> <p>Actividad mixta</p> <p>Deportes</p>

FIGURA 2. Actividades de la vida diaria.

2.9. Tratamiento

La base del tratamiento para la EA es la atención de apoyo de la familia y cuidadores, por lo que las necesidades del paciente con EA y su familia/cuidadores requieren un abordaje integral de las esferas a abordar, es obligado el establecimiento de medidas tendentes al control de los síntomas cognitivos de la enfermedad, de prevención y/o modificación del curso de la misma, tratamiento de los síndromes neurológicos concomitantes, manejo de los SCPD, mantenimiento de la salud y atención a la comorbilidad, así como intervenciones no farmacológicas-psicosociales, dirigidas al paciente y cuidadores. Sin embargo, ¿Cómo se define un resultado positivo del tratamiento de la EA? ¿En términos cognitivos, funcionales, conductuales, de calidad de vida, biológicos, de mortalidad, de reducción de hospitalizaciones, de reducción en el desgaste del cuidador, en la impresión clínica global o neuropsiquiátrica?. El debate actual sobre el diseño de los estudios, la modesta eficacia de los tratamientos actuales, la heterogeneidad clínica de la enfermedad y la amplia gama de resultados relevantes implican que haya incertidumbre al respecto de la respuesta a la pregunta: “¿funcionan los medicamentos?” (Anand, Gill, & Mahdi, 2014)

El tratamiento farmacológico de la EA considerado estándar y autorizado, contempla el uso de fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACEs) -donepezilo, rivastigmina, galantamina- para el tratamiento de la EA de leve a moderada y a la memantina (antagonista del receptor NMDA de glutamato) que ha sido aprobado para la EA moderada a severa. Se han realizado comparaciones directas uno a uno de los IACEs. Un estudio comparativo multinacional de 12 semanas realizado por Wilkenson y cols. en el 2002 de Donepezilo vs. Rivastigmina, evaluó la tolerabilidad, adherencia al tratamiento y los efectos cognitivos de las dosis recomendadas, utilizaron la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer-subescala Cognitiva (ADAS-Cog) como medida primaria y MMSE como medida secundaria en el tamizaje, realizaron una evaluación inicial y evaluación a las semanas 4 y 12, en total cincuenta pacientes del grupo de donepezilo y 38 del grupo de rivastigmina completaron el estudio, ambos grupos presentaron mejoría similar en ADAS-Cog a las semanas 4 y 12. La medida del cambio de puntajes de MMSE a partir de la evaluación inicial resultó similar al resultado ADAS-Cog, es decir ambos

compuestos probaron mejorar la cognición de manera similar. Se reportó tanto por cuidadores como por médicos una satisfacción y facilidad de uso significativamente mejor de donepezilo comparado con rivastigmina, así como mejor adherencia. Otro estudio con Donepezilo vs. Galantamina, de diseño aleatorizado y de etiqueta abierta similar al de la comparación de donepezilo vs. rivastigmina de 12 semanas, donde el objetivo primario era comparar la facilidad de uso, tolerabilidad y adherencia al tratamiento bajo las dosis más altas recomendadas de donepezilo y galantamina en pacientes con probable o posible EA leve a moderada (MMSE 10-24), incluyeron un total de 64 pacientes para donepezilo y 56 para galantamina, las mediciones de resultados primarios fueron los Cuestionarios de Satisfacción del Médico y el Cuidador respondidos a las semanas 4, 8 y 12; las evaluaciones secundarias de eficacia fueron dos indicadores cognitivos: la ADAS-Cog y MMSE así como un indicador de discapacidad funcional, la escala de Evaluación de la Discapacidad por Demencia (Disability Assessment for Dementia, DAD). Se observó significativamente mayor mejoría en la cognición para donepezilo que para galantamina en ADAS-Cog a las 12 semanas. Las actividades de la vida diaria también mejoraron significativamente en el grupo de donepezilo en comparación con galantamina a las semanas 4, 12 y punto final. Con memantina, la evidencia tiene datos a favor de ella especialmente en EA moderada a severa, las observaciones en EA leve a moderada no han sido tan sólidas como con los IACEs (NICE, 2014). Una revisión sistemática muestra que los resultados de 10 ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo demuestran que el tratamiento durante 6 meses con donepezilo, galantamina o rivastigmina en las dosis recomendada para personas con demencia leve, moderada o severa debido a EA produjo mejoras en la función cognitiva en promedio de 2.7 puntos y los médicos del estudio clasificaron el estado clínico global de manera más positiva en los pacientes tratados, además de que los beneficios del tratamiento se observaron en las medias de las actividades de la vida diaria y la conducta (Birks J., 2009) (Loy & Schneider, 2006).

El Consenso Canadiense refiere que los IACEs son una opción terapéutica viable para paciente con EA en fase leve, moderada y grave y memantina en estadios moderados a graves. La terapia combinada IACEs-memantina es una opción recomendada en fases moderadamente graves de la EA. Numerosos estudios han evidenciado la respuesta a la mejoría, modesta, pero real, en las funciones cognitivas e impresión clínica global en los pacientes tratados. No todos los pacientes responden igual y en ensayos clínicos, la posibilidad de ser respondedor es en un 25 a

50% superior en los pacientes tratados frente a los que reciben placebo. Se ha demostrado que los pacientes tratados con IACEs y/o memantina, presentan mejoría en aspectos funcionales, prevención y tratamiento de síntomas neuropsiquiátricos, retraso de la institucionalización y reducción de la sobrecarga del cuidador. Se sugiere que una vez iniciado el tratamiento, el paciente debe ser evaluado a los dos meses para comprobar la dosificación alcanzada y tolerancia y a los 6 meses se valoraran los efectos cognitivos, funcionales, conductuales, globales, etc. del tratamiento. La memantina tiene un efecto positivo en la cognición, el estado de ánimo, la conducta y la capacidad para realizar actividades, lo que representa un efecto positivo en la impresión clínica de cambio cuando es utilizado a dosis de 20mg (McShane, Areosa Sastre, & Minakaran, 2006). De acuerdo al Consenso Canadiense el inicio del tratamiento ha de tomarse en consideración desde el momento del diagnóstico, en función de su seguridad y beneficios esperados, la expectativa debe ser realista y discutida con cuidadores. Es importante por lo tanto hablar de la respuesta al tratamiento lo cual resulta complicado establecer, se considera paciente respondedor a aquel que ha mejorado cuatro puntos en la Escala de ADAS-cog, ha mejorado o permanece igual en la impresión clínica global y funcionalidad, estos puntos, son considerados objetivos primarios para las actividades reguladoras europeas (“Rosen WG, Mohs RC , Davis KL. A new rating scale for Alzheimer’s disease.,” 1984).

Por otro lado, el tratamiento de los SPCD también sigue siendo controvertido, debido a la posibilidad del mal uso de fármacos y efectos adversos. Los más utilizados son los antipsicóticos, risperidona, olanzapina, quetiapina y haloperidol, sin embargo no han sido aprobados por la FDA para esta indicación y todos tienen la advertencia sobre el riesgo cardiovascular y aumento de la mortalidad en esta población (Review, Comparative Effectiveness Margaret Maglione, 2011). El uso inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina puede ayudar a la mejora de estos síntomas así como otros fármacos como valproato de magnesio, pregabalina, carbapazepina, benzodiazepinas, trazodona, entre otros (Madhusoodanan & Ting, 2014).

Si bien, un buen número de agentes farmacológicos aparte de los ya aprobados, han sido estudiados por su potencial como tratamiento en la EA, sin embargo, ninguno ha mostrado ser eficaz, esto incluye varios antioxidantes, agentes anti-inflamatorios, estatinas, vitamina E, estrógeno, selegilina, inhibidores de la MAO, rosiglitazona, inhibidores de litio, glucógeno

sintasa quinasa (GSK), agentes que tratan de bloquear fosforilación de tau fosfato, inhibidores de la fosfodiesterasa. En otros fármacos se busca su utilidad en el tratamiento sintomático, por ejemplo: metilfenidato, antagonistas de histamina, agonistas nicotínicos colinérgicos, antagonistas de 5HT6, inhibidores de la fosfodiesterasa, agentes receptores de metabotrópicos de glutamato (Rabins et al., 2010).

El reto de tratar la EA, no solo ha sido farmacológico, sino que también han sido utilizadas distintas técnicas de neuromodulación como estrategias terapéuticas adyuvantes, alternativas o complementarias que buscan inhibir o modificar determinados circuitos neuronales y que hasta el momento hay poca evidencia de su impacto en la enfermedad. Entre estas técnicas, se encuentra la Estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr), es un enfoque no invasivo que induce cambios funcionales prolongados en la corteza cerebral y varios estudios han mostrado su efecto al mejorar el rendimiento cognitivo en pacientes con EA, sin embargo, la evidencia no es suficiente hasta el momento para estandarizarlo y que logre ser aprobada como una indicación para el tratamiento de la EA.

2.10. Estimulación Magnética Transcraneal

La Estimulación Magnética Transcraneal depende del principio de inducción electromagnética descubierto por Faraday en 1831, el cual explica el proceso por el que la energía eléctrica es convertida a un campo magnético. El primer registro que se tiene de una aplicación neuropsiquiátrica para la Estimulación Magnética Transcraneal (EMT) fue descrito por Adrian Pollacksek y Berthold Beer en Austria, utilizando una bobina electromagnética ubicada sobre el cráneo para el tratamiento de “depresión y neurosis”. Alrededor de 1910 varios investigadores se dieron a la tarea de crear estimuladores pero su capacidad de intensidad y de frecuencia eran limitadas. Silvanus Thompson publica los primeros escritos sobre estimulación magnética después de aplicarla en retina y músculos de rana. La época moderna de la EMT inició en 1985 cuando Polson y cols., en Inglaterra desarrollaron el primer aparato moderno para EMT, consiguieron desarrollar un estimulador capaz de despolarizar neuronas en la corteza cerebral y evocar movimientos contralaterales al activar vías corticoespinales, realizando así las primeras evaluaciones clínicas (Edmund S. Higgins, 2008) (Jiménez-Genchi Alejandro, González-Olvera, 2002).

En la actualidad se sabe que la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr) representa una herramienta para la estimulación focal y no invasiva del cerebro que lleva a diferentes efectos biológicos en función de la frecuencia utilizada (metabólicos, hemodinámicos, activación neuronal, comportamiento). Permite manipular circuitos neuronales específicos en el cerebro humano; es una técnica que consiste en la inducción de una corriente eléctrica en el cerebro a través de pulsaciones utilizando un campo magnético que pasa por el cráneo considerándose segura y es indolora. Se centra en la idea básica de concentrar corrientes de Eddy en una pequeña área, mediante un par de campos magnéticos pulsantes que actúan en oposición. Los equipos de estimulación magnética están compuestos por sistema de capacitores de alto voltaje que generan pulsos breves de corriente eléctrica hacia una bobina en forma de ocho, la cual se coloca sobre la superficie de la cabeza. Los flujos corriente transitorios generan un campo magnético cambiante de 100 a 200 microsegundos de duración con intensidad de 1-2 Teslas. Este campo magnético, a su vez, produce corrientes eléctricas en los tejidos cerebrales conductores, subyacentes a la bobina, dando como resultado la despolarización neuronal. El campo magnético disminuye logarítmicamente conforme se aleja del anillo y limita el efecto directo de despolarización a 2 cm por debajo de la superficie del cerebro. Con la despolarización de los axones de las neuronas piramidales, se activan grupos de neuronas de las vías motoras que pueden ser registradas como potenciales motores evocados (PEM) y como contracción muscular en los músculos de la mano contralateral al hemisferio estimulado, estableciendo así el umbral motor (UM) de cada individuo, es decir la intensidad necesaria para producir contracciones en músculos determinados.

La intensidad de la estimulación magnética habitualmente se expresa como el porcentaje del UM de cada sujeto. Es repetitiva cuando se aplica de manera rítmica varios pulsos y por otro lado induce una modulación de la excitabilidad cortical (Rossi S. Hallett M, 2009). Se considera una frecuencia de estimulación lenta cuando es menor de 5 estímulos por segundo (5Hz) y rápida cuando es mayor. Las frecuencias de menos de 1 por segundo (<1 Hz) son inhibitorias, esto puede deberse a que a baja frecuencia, estimula selectivamente la inhibición del γ -aminobutírico (GABA) y de 5 a 20 Hz excitatorias al aumentar la excitabilidad de la corteza motora por lo que se consideran altas frecuencias. A nivel molecular, se sabe que lleva a un aumento del factor neurotrófico derivado del cerebro y a la normalización del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Los efectos sobre la secreción de dopamina pueden estar explicados por proyecciones

glutamatérgicas cortico estriatales de manera directa o de manera indirecta por un efecto sobre las neuronas dopaminérgicas mesocortico-límbicas en el mesencéfalo (R. Nardone et al., 2014) (Edmund S. Higgins, 2008) (Loo, 2002) (Manenti, Cotelli, Robertson, & Miniussi, 2012).

Por otro lado la EMTr puede mejorar o suprimir la excitabilidad cortical en regiones específicas y a su vez se puede observar mejoría en rendimiento cognitivo dependiendo de la ubicación y parámetros de la estimulación (duración, intensidad del estímulo y frecuencia), sumado a la fisiología del tejido subyacente (Hsu, Ku, Zanto, & Gazzaley, 2015).

Con respecto al área donde se aplica la estimulación, se ha sugerido, que las consecuencias a largo plazo inducidas por la EMTr se deben probablemente a los cambios de actividad en una red de áreas corticales y subcorticales, más que a la sola inhibición o excitación local de un área individual, es decir la EMTr puede modular las propiedades en curso de una red neuronal por amplificación o reducción de la actividad. Se sabe que el cerebro opera a través de redes que se distribuyen de manera flexible e interactiva lo que influye tanto en la cognición como en la conducta, por lo anterior se podría esperar que la modificación de un nodo de la red podría afectar a toda la red, sumado a que no se puede considerar que el área estimulada esté aislada de sus propias funciones o del estado funcional inducido por el sujeto, por lo que se sugiere que los efectos inducidos en un área podrían ser elegidos en diferentes funciones dependiendo del modo de activación o de cuáles de sus redes interconectadas fueron activadas (Miniussi & Ruzzoli, 2013).

2.11. Estimulación magnética y Enfermedad de Alzheimer

Tratamientos farmacológicos disponibles para la EA tienen una eficacia limitada, son caros y algunas veces inducen efectos secundarios. Por lo tanto, las estrategias terapéuticas adyuvantes, alternativas o complementarias han tenido mayor impacto; el interés en las técnicas neuromoduladoras como potencial herramienta terapéutica para la rehabilitación cognitiva en la EA entre ellas la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr) que es un enfoque no invasivo, induce cambios funcionales prolongados en el corteza cerebral, sin embargo hay pocos datos disponibles en el posible impacto de EMTr en estos pacientes (Lefaucheur et al., 2014). A

la fecha, varios estudios han comenzado a utilizar la EMTr para mejorar el rendimiento cognitivo en pacientes con EA, la mayoría de ellos inducen una corta duración de los efectos beneficiosos y no tuvieron el poder suficiente para establecer pruebas para la eficacia terapéutica. Mediante el uso de EMTr, dependiendo de la localización del área a estimular y los parámetros de estimulación (intensidad, número de sesiones), la orientación de la bobina, focalidad de la bobina, otras variables relacionadas con el sujeto estimulado, incluyendo la edad, tratamientos farmacológicos eventuales y el estado del sujeto, son los efectos que se han observado como cambios en la fisiología del tejido cortical subyacente y cambios de comportamiento, incluyendo mejoría en el rendimiento cognitivo (Raffaele Nardone et al., 2012) (Miniussi & Ruzzoli, 2013).

Como se ha mencionado, la Estimulación Magnética se basa en el principio de inducción electromagnética y puede ser utilizada para examinar las relaciones entre el cerebro-conducta, mapas sensoriales, funciones motoras y funciones cognitivas. La EMTr, tiene potencial terapéutico en pacientes con trastornos neurológicos y psiquiátricos, al inducir la modulación de la actividad cerebral en la región cerebral específica a través de las redes cerebrales. Aunque el mecanismo de acción aun no se comprende completamente, la evidencia sugiere que el impacto fisiológico en la EA implica: a) la inducción de plasticidad sináptica a través de modificar la Excitabilidad a largo plazo (LTP, Long-term potentiation), fortaleciendo la actividad sináptica de las neuronas en la red estimulada como resultado de la estimulación sincrónica y la Inhibición a largo plazo (LTD, long-term depression) disminuye la eficacia sináptica de la corteza cerebral. La intervención temprana podría favorecer la restauración de la función neural mediante la regeneración de neuronas dañadas o las conexiones parcialmente perdidas. El restablecimiento de redes compensatorias puede ser utilizado para lograr la función deteriorada y estas redes pueden incluir áreas perilesionales o regiones corticales homólogas contralaterales que pueden tener una estructura anatómica similar y por lo tanto pueden llevar a cabo las funciones deterioradas. b) Aumento del flujo sanguíneo cerebral. C) Se ha sugerido que los aspectos rítmicos de la EMTr pueden ejercer efectos positivos sobre el rendimiento cognitivo por la modificación de la actividad oscilatoria cortical mediante. La EMT puede ofrecer un medio fiable para caracterizar importantes aspectos neurofisiológicos y fisiopatológicos de la EA y se ha identificado disminución de la plasticidad y conectividad/reactividad cortical al compararlas

con personas sanas e incluso con otras demencias, por ello la EMTr es una terapéutica prometedora para la EA (Bentwich et al., 2011) (Freitas et al., 2011) (Pascual-Leone, 2011).

La Corteza Prefrontal Dorsolateral (CPF DL), es una región localizada en la cara lateral del giro medio frontal, lo que la hace accesible a la estimulación por la bobina de EMTr y se encuentra estrechamente interconectada con estructuras límbicas que han sido señaladas como mediadores importantes en la modulación del afecto y en la depresión mayor así como problemas con las funciones ejecutivas están también vinculados con un procesamiento de la información ineficiente en la CPF DL, donde la neurotransmisión de la dopamina es importante en la regulación de los circuitos cerebrales. Es importante señalar que aunque numerosos estudios han abordado el papel de la corteza prefrontal en la memoria episódica, otros estudios también han demostrado la participación de una red neuronal más distribuida y sosteniendo la participación de los lóbulos temporal y parietal en esta función. Estudios de neuroimagen han demostrado claramente la implicación de una red neuronal más distribuida que permite mantener la función de la memoria, esta red de memoria incluye la CPF DL bilateral, los lóbulos temporal medial y las cortezas parietales (Rossi et al., 2009).

Se sugiere que la disminución de la plasticidad celular podría ser la base de los síntomas motores de la EA así como el resultado de un déficit de neurotransmisión dependiente de receptores NMDA ya que son componentes prioritarios en la plasticidad celular. Los estudios de conectividad entre corteza motora y áreas no motoras encontraron diferencias en la reactividad y esta disminuida la respuesta de los hemisferios derecho e izquierdo en los sujetos con EA comparada con sujetos sanos. EMTr de alta frecuencia produce un aumento regional en el flujo sanguíneo cerebral (por ejemplo, en el área debajo de la bobina), mientras que EMTr de baja frecuencia produce una disminución local en la excitabilidad cortical que se prolongó aun después de que la estimulación ha terminado (Freitas et al., 2011) (Bentwich et al., 2011).

La perspectiva de la EMTr se centra en la importancia de realizar más estudios con mejores diseños experimentales que permitan evaluar distintos parámetros de estimulación utilizando herramientas clínicas, cognitivas, conductuales y neurofisiológicas con mayor sensibilidad y especificidad para lograr intervenciones más sólidas y realizar mejores comparaciones en los estudios (Freitas et al., 2011) (Brem et al., 2013).

Una meta-análisis de los efectos de la EMTr aplicada a altas frecuencias, encontró datos convincentes que apoyan la mejoría de algunas funciones cognitivas, incluyendo: funciones ejecutivas, aprendizaje, memoria y atención (Guse, Falkai, & Wobrock, 2010). Otro estudio que apoya el uso de la EMTr en EA leve fue publicado por Julkunen en el 2008 (Julkunen et al., 2008). En un estudio realizado en sanos que ha demostrado ser eficaz para la mejora de la memoria, se aplicó EMTr a 5 Hz sobre la corteza parietal de la línea media y dio como resultado un tiempo de reacción disminuido de una tarea de memoria de trabajo (Luber B, Kinnunen LH, Rakitin BC, Ellsasser R, Stern Y, 2007).

Debido a su interconexión con otras regiones del cerebro, la CPFDL tiene un papel importante en las funciones ejecutivas, esta región coordina las funciones con el resto del cerebro. La CPFDL también tiene un papel en la memoria de trabajo y en la elección y la toma de decisiones, funciones que se ven afectadas en la demencia (Rutherford, Gole, & Moussavi, 2013). En un estudio de Estimulación Magnética Transcraneal realizado en adultos jóvenes, adultos mayores y personas con disfunción de la memoria, se examinó la “memoria” y han establecido el papel de la CPFDL derecha concluyendo que está implicada en la recuperación de la información de la memoria episódica mientras que el papel de la CPFDLi se establece durante la codificación de eventos nuevos, tanto en términos de precisión y tiempos de reacción, este hallazgo pone de manifiesto el papel de la CPFDLi y sugiere que representa un elemento fundamental para el rendimiento de la memoria inducida por procesamiento semántico (Innocenti et al., 2010) (Manenti et al., 2012). En Francia, se realizó un estudio con EMTr como tratamiento adyuvante para EA leve, fue un reporte de un caso en el que se estimuló la CPFDLi, se impartieron 10 sesiones durante dos semanas, se administró a 10 Hz al 100% de UM, observándose mejoras en el rendimiento cognitivo sobre todo en memoria episódica y en la prueba de velocidad de procesamiento de información, sumado a que la esposa reportó mejoría en el inicio de actividades como caminar, escribir o usar el teléfono, por otro lado no se reportaron efectos adversos siendo el tratamiento bien tolerado (Haffen et al., 2012). Los primeros estudios de EMTr y EA, fueron realizados por Cotelli y cols. en el 2006 y 2008, en el primero estudiaron el efecto de la EMTr aplicada en la CPFDLi y CPFDL derecha a altas frecuencias (20 Hz) comparado con placebo y evaluaron los efectos sobre la denominación y rendimiento lingüístico en pacientes con anomias observadas en 15 pacientes con EA moderado, aplicando una sesión

única durante la ejecución de tareas de denominación como medida cognitiva, encontraron una mejora en la denominación de la acción después de la estimulación al compararlo con el grupo placebo. En el segundo estudio, solo lograron replicarlo en los pacientes que tenían enfermedad de Alzheimer leve, incluyeron 24 pacientes con EA leve y moderada a grave. En ambos estudios, la EMTr solo se aplicó en una sola sesión por lo que no se evaluaron los efectos duraderos, además de que en ambos aplicó EMTr online, es decir durante la ejecución de la tarea, ya que afecta la modulación de la excitación cortical y tiene como objetivo cambiar el rendimiento cognitivo. Ellos sugieren que la EMTr puede restaurar o compensar la función dañada, así como proponen esta alternativa como una herramienta para la rehabilitación cognitiva (Maria Cotelli et al., 2006) (M. Cotelli, Manenti, Cappa, Zanetti, & Miniussi, 2008).

En un estudio realizado con el fin de comparar la eficacia a largo plazo de EMTr a altas versus bajas frecuencias, aplicada en la CPFDL bilateral, estudiaron la excitabilidad cortical y la función cognitiva de pacientes con EA leve a modera. Todos los pacientes recibieron una sesión diaria durante cinco días consecutivos. El grupo que se estimuló a altas frecuencias (20 Hz) mejoró significativamente más que el grupo de bajas frecuencias (1 Hz), en las evaluaciones realizadas con MMSE, Escala de Instrumentos de la vida Diaria y Escala de Depresión Geriátrica, permaneciendo este efecto a los tres meses de haber terminado el tratamiento. Los autores concluyeron de esta manera que la EMTr aplicada a altas frecuencias puede ser una herramienta útil para el tratamiento de la EA leve a moderada (Ahmed, Darwish, Khedr, El Serogy, & Ali, 2012).

Otras de las dianas propuestas para la aplicación de EMTr en pacientes con EA han sido las áreas de Wernike y Broca, así como las regiones corticales de asociación somatosensorial en el lóbulo parietal tanto derecha como izquierda en sesiones de estimulación que incluyeron alternadamente todas estas regiones cerebrales, reportando mejoría hasta en 4.5 meses de seguimiento en medias de cognición y funcionamiento general, en ese estudio también se investigó la combinación de la EMTr con terapia de rehabilitación cognitiva en pacientes con EA, buscando obtener un efecto sinérgico del entrenamiento cognitivo asociado por lo que compararon el entrenamiento cognitivo con EMTr más entrenamiento cognitivo, únicamente se incluyó una muestra de 8 pacientes con EA leve y moderado, se le aplicó EMTr y entrenamiento cognitivo durante 5 sesiones diarias por semana durante 6 semanas, seguido de sesiones de

mantenimiento (2/semana) durante 6 meses. Se aplicó en las áreas antes mencionadas y se desarrollaron tareas de entrenamiento cognitivo ajustadas a estas áreas. Se encontraron mejoras en las escalas de evaluación pero sin significancia estadística (ADAs-cog, Impresión Clínica Global de cambio, MMSE, escala de evaluación de actividades de la vida diaria y escala de depresión de Hamilton), en el inventario neuropsiquiátrico no hubo cambios (Bentwich et al., 2011). Otro ensayo aleatorizado y doble ciego, realizado por el mismo grupo de investigadores, incluyó 15 pacientes y comparó la eficacia y seguridad de la EMTr con entrenamiento cognitivo versus estimulación simulada. Al grupo de tratamiento se aplicó EMTr por una hora, 5 sesiones por semana, seguidas por sesiones bimensuales durante tres meses. Hubo mejoría en la puntuación media del ADAS-cog y en el promedio del CGIC después de 6 semanas y después de 4.5 meses de tratamiento al compararlos con el grupo sham, nuevamente no hubo diferencias significativas al evaluarlos con el inventario neuropsiquiátrico. Otro estudio realizado en Corea y publicado recientemente, en el que completaron una muestra mayor con 26 pacientes y también se combinó la EMTr con Rehabilitación cognitiva estimulando las mismas áreas que Benwich y cols., observaron mejora significativa con el tratamiento de EMTr-rehabilitación cognitiva principalmente en los dominios de memoria y lenguaje (Fonseca, Navatta, Bottino, & Miotto, 2015). En los tres ensayos mencionados, las áreas fueron localizadas por un neuronavegador y proponen por ende que el entrenamiento cognitivo y EMTr localizado con neuronavegador y que ha sido denominado sistema “NeuroAD” ofrece una terapia nueva, segura y eficaz para mejorar la función cognitiva y representa una terapia adyuvante a los inhibidores de la colinesterasa, particularmente en fase leve de la EA.

Una publicación sugirió que las especificaciones óptimas para el uso de EMTr como un tratamiento para la depresión son muy similares a las utilizadas en estudios para tratar la EA, siendo las intensidades usadas para tratar la demencia entre el 90% a 110% este es un rango similar al utilizado en depresión 90% a 120%; las frecuencias sugeridas para la depresión son de 5-20 Hz y se han utilizado frecuencias de 10 Hz y 20 Hz para el tratamiento de la demencia (Fitzgerald & Daskalakis, 2013).

En cuanto al número de sesiones administradas, un estudio realizado para evaluar la mejora del rendimiento del lenguaje en la EA después de la EMTr, se encontró que la administración de

EMTr durante 4 semanas no dio lugar a mejoras adicionales en el rendimiento en comparación con la aplicación de EMTr durante 2 semanas sugiriendo que con 2 semanas de EMTr es suficiente para evidenciar las mejoras de comportamiento en pacientes con la EA (Maria Cotelli et al., 2011).

Un estudio realizado en China y publicado recientemente, examinó el efecto de EMTr a 20 Hz en los SCPD en pacientes con EA y también evaluó el efecto cognitivo. Aplicaron 20 sesiones (5 sesiones durante 4 semanas) sobre la CPFDL y compararon 27 pacientes a quienes se les aplicó EMTr y risperidona 1mg comparando a otros 27 pacientes con SHAM y risperidona 1mg. Después de cuatro semanas, la media de las puntuaciones totales tanto de la escala BEHAVE-AD utilizada para medir los síntomas conductuales y el ADAS-Cog en ambos grupos disminuyeron desde la línea de base, sin embargo en el grupo al que se le aplicó EMTr la diferencia fue 30% mayor en SCPD y significativamente mayor en las puntuaciones del ADAS-cog (Wu et al., 2015).

Otros estudios para el tratamiento de demencias han puesto en práctica un tratamiento similar al de la depresión, incluyendo 5 sesiones por semana durante dos, cuatro y seis semanas, algunos con mantenimiento y evaluaciones de seguimiento y debido a los protocolos de tratamiento en la depresión han sido efectivos se espera resultados similares en la demencia, un ejemplo de esto se describe en un estudio comparativo de alta frecuencia y baja frecuencia de EMTr para pacientes con EA, en el que los pacientes presentaron mejoras significativas al aplicar la escala de depresión geriátrica, MMSE y evaluación de actividades instrumentales de la vida diaria (Ahmed et al., 2012).

Reportes previos realizados en voluntarios sanos y en estudios clínicos con pacientes deprimidos en los que han utilizado la EMTr a frecuencias altas (5Hz), observaron que ofrece menores molestias durante la aplicación, esto al compararlo con estudios clínicos en pacientes deprimidos estimulados a 10Hz.

El uso de EMTr podría representar una poderosa herramienta no sólo para la investigación de la participación de las áreas cerebrales en una tarea cognitiva específica, sino también para el diseño de terapias intervencionistas para individuos con deterioro de la cognición (Manenti et al.,

2012). La EMTr se ha aplicado en un número creciente de Enfermedades psiquiátricas como un tratamiento que ha demostrado ser eficaz. Sin embargo, en las investigaciones realizadas en EA con resultados prometedores, aunque preliminares, se requieren más investigaciones para confirmar sus resultados. Estudios indican que aunque se tienen estudios aleatorizados controlados con placebo aún se necesitan investigaciones sobre intervenciones que puedan contribuir significativamente a la mejoría de síntomas cognitivos en sujetos con demencia (Lefaucheur et al., 2014). Por otro lado es de notar, que la variabilidad en los estudios es considerable y no solo por los problemas metodológicos relacionados con la EMTr, si no con el tipo de muestras que se seleccionan (edad de la enfermedad, duración de la enfermedad, factores genéticos), por ejemplo se sabe que un poliformismo comun de BDNF debido a la sustitución de valina a metionina en el codón 66 modula diferencialment la plasticidad cortical, y como esta variable, todos los factores de riesgo asociados a la EA que generan una dificultad para conseguir muestras homogéneas y la heterogeneidad en la selección de pruebas neuropsicológicas con las que miden las funciones cognitivas, funcionales e incluso la depresión. (R. Nardone et al., 2014).

En la TABLA 2, se muestra a manera de resumen, los estudios realizados con EMTr en pacientes con EA cuyo objetivo estaba dirigido a examinar la cognición, conducta o funcionalidad.

TABLA 2. Estudios realizados con Estimulación Magnética Transcranial repetitiva (EMTr) en pacientes con Enfermedad de Alzheimer.

ESTUDIO	ENFOQUE	LOCALIZACIÓN / FRECUENCIA	No. DE PACIENTES	DISEÑO DE ESTUDIO	RESULTADOS
Cotelli M. et.al. 2006 Italia	Evaluar si EMTr mejora la nominación en pacientes con EA leve a moderada, tratados con donepezilo o rivastigmina.	CPFDL izquierda, derecha y SHAM EMTr durante la ejecución de la tarea. 1 sesión 20Hz 600 milisegundos	15	Aleatorizado Doble ciego y controlado con SHAM	Mejora en el rendimiento en nominación de acción.
Cotelli M. et.al. 2008 Italia	Evaluaron los efectos de EMTr en lenguaje en pacientes con EA leve y moderado.	CPFDL izquierda, derecha y SHAM EMTr durante la ejecución de la tarea. 1 sesión 20Hz 600 milisegundos	24	Aleatorizado Doble ciego y controlado con SHAM	Mejora en el rendimiento de nominación de la acción en el grupo de EA leve.
Cotelli M. et.al. 2011. Italia	Evaluaron si EMTr facilita la producción y comprensión del lenguaje, así como los efectos en el tiempo comparando 2 a 4 semanas de EMTr y si persistían los efectos a las 8 semanas, en pacientes con EA moderado.	25 minutos CPFDL Grupo 1: 4 semanas de tratamiento. Grupo 2: 2 semanas EMTr, seguido de 2 semanas SHAM. Seguimiento a ambos grupos 8 semanas después del final de EMTr. 1 sesión por día/5 sesiones por semana. 20 Hz pulsos por sesión 2000	10	Aleatorizado Doble ciego y controlado con SHAM	Efecto significativo sobre la comprensión (auditiva) de oraciones. 2 semanas es suficiente para evidenciar mejoría. Efectos a largo plazo (8semanas) se identificó una mejora en la comprensión de las oraciones.
BENTWICH J. et. al 2011. Israel	Examinar tratamiento combinado EMTr-COG	45 minutos/sesión (EMTr+tarea COG) 5 sesiones /semana durante 6 semanas, seguido de 2 sesiones quincenales durante 3 meses. Localización con sistema NeuroAD de 6 regiones cerebrales (CPFDL, CPFD derecha, broca, wernicke, corteza de asociación somatosensorial parietal derecha e izquierda).	8	Aleatorizado Doble ciego y controlado con SHAM	<i>Grupo de tratamiento</i> <i>ADAS-cog</i> ↑ 4.2 puntos a las 6 semanas y 4 puntos después de 4.5 meses de tratamiento. <i>ADAS-ADL</i> ↑ 4.9 puntos a las 6 semanas y 1.6 puntos después de 4.5 meses de tratamiento.

		10Hz 1200 pulsos por sesión, 3 areas por día.			<p><i>CGI</i> ↑ 3.4 puntos a las 6 semanas y 2.4 a los 4.5 meses de tratamiento.</p> <p><i>MMSE</i> ↑ 1.2 puntos a las 6 semanas y 0.8 a los 4.5 meses de tratamiento</p> <p><i>HAMILTON</i> y <i>NPI</i> no hubo diferencias significativas.</p>
AHMED MA, et al. 2011. Egipto	Comparar la eficacia a largo plazo de alta versus baja frecuencia de EMTr, aplicado bilateralmente sobre CPFDL, sobre la función cognitiva y excitabilidad cortical de pacientes con EA leve, moderada y severa.	<p>CPFDL bilateral</p> <p>Grupo 1: 20Hz Grupo 2: 1 Hz Grupo 3: Sham</p> <p>1 sesion dia/5 días.</p> <p>Evaluaciones antes de inciar, después de la quinta sesión y un seguimiento a 1 y 3 meses.</p>	45	Aleatorizado Doble ciego y controlado con SHAM	El grupo de 20Hz mejoró , significativamente más que el grupo de 1hz y Sham en <i>MMSE</i> , <i>Actividades de la vida diaria</i> y <i>GDS-Y(Depresión geriátrica)</i> , así como después del tratamiento.
HAFFEN et al. 2012 Francia	Evalur el efecto adyuvante de la ETMr en un paciente con EA tratado con Donepezilo, memantina y venlafaxina.	<p>20 minuots</p> <p>CPFDL izquierda</p> <p>10 sesiones /2 semanas</p> <p>10 Hz, 2000 pulsos por sesión</p>		Reporte de caso	<p>Se observaron mejoras cognitivas especialmente en pruebas de memoria episódica y procesamiento de velocidad evaluados con <i>MMSE</i> y otras pruebas neuropsicológicas.</p> <p>Mostró posibles efectos un mes después del tratamiento.</p>
Rabey et.al.2013. Israel	Examinar seguridad y eficacia de EMTr-COG versus tratamiento simulado en pacientes con EA	<p>1 hora/sesión (EMTr+tarea COG)</p> <p>Localización con sistema NeuroAD de 6 regiones cerebrales (CPFDL izquierda, CPFDL derecha, broca, wernicke, corteza de asociación somatosensorial parietal derecha e izquierda).</p>	15	Aleatorizado Doble ciego y controlado con SHAM	<p><i>Grupo de tratamiento</i></p> <p><i>ADAS-cog</i> ↑ 3.7 puntos a las 6 semanas y 3.52 puntos después de 4.5 meses de tratamiento.</p> <p><i>CGI</i></p>

		10Hz , 1300 pulsos/sesión, 3 áreas por día. 5 sesiones/semana durante 6 semanas, seguido de sesiones quincenales durante 3 meses.			↑ 3.57 puntos y 3.6 a los 4.5 meses de tratamiento. NPI sin diferencias significativas
Juyoun Lee et.al 2015. Corea	Examinar seguridad y eficacia de EMTr-COG versus tratamiento simulado en pacientes con EA leve y moderado.	Localización con sistema NeuroAD de 6 regiones cerebrales (CPF DL, CPF D derecha, broca, wernicke, corteza de asociación somatosensorial parietal derecha e izquierda). 10Hz , 1300 pulsos/sesión, 3 áreas por día. 5 sesiones/semana/6 semanas (30 sesiones)	26 pacientes 18 EMTr+COG 8 SHAM	Aleatorizado Doble ciego y controlado con SHAM	<i>Grupo de tratamiento</i> ADAS-cog ↑ 4.28 puntos y la puntuación fue mejor para EA leve que moderado y el efecto se mantuvo a las 6 semanas de haberlo terminado. Subescala: recuperación de palabras, reconocimiento de palabras, orientación, nombres de objetos y dedos y órdenes tuvieron cambios significativos en el grupo de tratamiento. MMSE ↑ 1.5 a las 6 semanas y 2 a las 6 semanas de haberlo terminado. CGI ↑ 2.4 a las 6 semanas y 2.6 después de haberlo terminado. GDS-Y(Depresión geriátrica) no mejoró significativamente.
Yue Wu et.al. 2015 China	Evaluar los efectos de EMTr sobre los SPCD y función cognitiva en pacientes con EA al comparar un grupo risperidona 1mg vs. risperidona 1mg+EMTr.	CPF DL 20 Hz ,1200 pulsos 5 sesiones/semana/4semanas (20 sesiones)	27 Sham+risperidona 27 EMTr+risperidona	Aleatorizado Doble ciego y controlado con SHAM	BEHAVE-AD mejoraron 73.1% versus 42.3 del grupo SHAM. ADAS-cog ↑ total 5.21 -Subescala memoria ↑3.85 -Subescala lenguaje ↑ 3.19 -Subescala praxis ↑1.61 -Subescala atención ↑1.04

3. Planteamiento del problema

El tratamiento de la EA se ha vuelto un reto, hasta el momento no existe ninguno que logre frenar de forma efectiva la progresión de la enfermedad ni controlar la sintomatología asociada, por lo que los pacientes que la padecen precisan cuidados y apoyos durante mucho tiempo generando un impacto negativo en el paciente, sus cuidadores, los sistemas de salud y sociales así como en la economía. Es por ello que actualmente distintas alternativas a las ya aprobadas por la FDA se encuentran en estudio, y se ha establecido la utilidad de la EMTr como una posible herramienta de tratamiento para pacientes con EA. La EMTr se ha aplicado en un número creciente de Enfermedades psiquiátricas como un tratamiento que ha demostrado ser eficaz. Sin embargo, en las investigaciones realizadas en EA con resultados prometedores, aun son preliminares y se requieren más investigaciones para confirmar sus resultados. En la literatura se han reportado diferentes modalidades de aplicación, algunas que consideran una sola región cortical (CPFDLi) y otras que abordan diferentes dianas de estimulación en las que se incluyen regiones asociativas y de lenguaje, además de la CPFDLi. Hasta el momento no existen comparaciones que sustenten qué modalidad es de mayor utilidad en términos de eficacia, tolerabilidad y factibilidad de aplicación en el escenario clínico en pacientes con posible EA. Por lo anterior, nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuál de dos modalidades de Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr) presentará mejor efecto cognitivo, conductual y funcional en pacientes con diagnóstico de posible Enfermedad de Alzheimer (EA): la aplicada sobre la Corteza Prefrontal Dorsolateral izquierda vs. un protocolo con 6 regiones específicas para EA?

Las modalidades propuestas son:

1. La aplicada sobre la Corteza Prefrontal Dorsolateral izquierda (CPFDL i).
2. Protocolo con 6 regiones específicas para EA consistente en estimulación en días alternos de las regiones: Broca, Wernicke y CPFDL derecha un día y la Corteza de Asociación Parietal izquierda (CAPizq), la Corteza de Asociación Parietal derecha (CAPder) y CPFDLi al día siguiente”.

4. Justificación

Estudios con EMTr en pacientes con EA destacan su potencial terapéutico y aunque se ha establecido la utilidad de la EMTr como un posible tratamiento para pacientes con EA, en la literatura se han reportado diferentes modalidades de aplicación así como se han abordado diferentes dianas de estimulación. No obstante, es necesario realizar estudios para poder comparar los resultados con la participación de otras áreas corticales menos estudiadas pero con resultados también prometedores, por ello se propone una modalidad de estimulación que incluye 6 regiones específicas para EA como un protocolo comparativo a estudiar, ya que hasta el momento no existen comparaciones que sustenten qué modalidad es de mayor utilidad en términos de eficacia, tolerabilidad y factibilidad de aplicación en pacientes con posible EA.

La obtención de estos datos, permitirá sentar las bases para nuevas intervenciones no invasivas que ofrezcan mejorar la funcionalidad, la cognición y síntomas conductuales en la EA impactando en el bienestar del paciente y de su familia.

5. Objetivos

5.1. Objetivo general

Determinar qué modalidad de tratamiento con EMTr tiene mejor efecto cognitivo, conductual y funcional en pacientes con posible EA, la aplicada sobre la Corteza Prefrontal Dorsolateral Izquierda vs. un protocolo con 6 regiones específicas para EA.

5.2 Objetivos específicos

1. Determinar los efectos de ambas modalidades propuestas con EMTr a las 3 semanas del tratamiento y a las 4 semanas de seguimiento, sobre la función cognitiva (evaluada ADAS-cog) en pacientes con posible EA.
2. Determinar efectos cognitivos en las evaluaciones semanales (evaluados con Mini-mental State) en pacientes con posible EA en ambas modalidades de tratamiento.
3. Determinar los efectos de ambas modalidades propuestas con EMTr a las 3 semanas del tratamiento y a las 4 semanas de seguimiento, sobre los síntomas conductuales (evaluado con NPI) en pacientes con posible EA en ambas modalidades de tratamiento.
4. Determinar los efectos de ambas modalidades propuestas con EMTr a las 3 semanas del tratamiento y a las 4 semanas de seguimiento, sobre la depresión (evaluada con GDS-yesavage) en pacientes con posible EA en ambas modalidades de tratamiento.
5. Determinar los efectos de ambas modalidades propuestas con EMTr a las 3 semanas del tratamiento y a las 4 semanas de seguimiento, sobre la funcionalidad (evaluada con IDDD) en pacientes con posible EA en ambas modalidades de tratamiento.
6. Determinar los efectos de ambas modalidades propuestas con EMTr a las 3 semanas del tratamiento con EMTr y a las 4 semanas de seguimiento, sobre impresión clínica global (evaluada con CGI) en pacientes con posible EA en ambas modalidades de tratamiento.

6. Hipótesis

La respuesta a la EMTr mostrará diferencias entre la aplicación a altas frecuencias, sobre la Corteza Prefrontal Dorsolateral Izquierda con protocolo de 6 regiones específicas para EA sobre la cognición, conducta y funcionalidad.

7. Material y métodos

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, simple ciego, comparativo (dos tratamientos).

7.1 Arquitectura del estudio

Según la clasificación de: Alvan Feinstein.

- De acuerdo a su propósito general: Comparativo.
- De acuerdo al tipo de agente: De maniobra.
- De acuerdo a la asignación de los agentes: Aleatorizado.
- De acuerdo a su dirección temporal: Longitudinal
- De acuerdo a los componentes de los grupos: Homodémico.
- De acuerdo a la recolección de datos: Prolectivo.

7.2 Participantes

Se llevó a cabo en el servicio de consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, se incluyeron pacientes de 60 a 85 años con diagnóstico de posible Enfermedad de Alzheimer (de acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM-5) y que aceptaran participar en el estudio, tanto el paciente como su familiar. Se esperaba reunir una muestra de 22 sujetos, considerando la asignación aleatoria a las dos modalidades, 11 por grupo. Tomando en cuenta la maniobra y logística (procedimiento complejo y que lleva tiempo) del tipo de estudio (ensayo clínico aleatorizado), en promedio se pueden estimular 2 sujetos al día, se consideró que el tratamiento agudo implica 3 semanas de estimulación, una semana de evaluación previa al estudio (una para evaluación clínica, electroencefalograma y de laboratorios si no contara con ellos), además de la evaluación de seguimiento a las 4 semanas; se estimó que para este tamaño de muestra se podría llevar a cabo en 8 a 10 meses aproximadamente. Debido a que es el primer estudio que se realizó en pacientes con este diagnóstico, no se calculó el porcentaje de pérdida, pero en estudios similares (pacientes con depresión a quienes se les ha aplicado EMTr en el INPRF), se estima un porcentaje de pérdida del 35%.

7.3 Criterios de selección

7.3.1 Criterios de inclusión

1. Pacientes con número de expediente en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.
2. Edad de 60 a 85 años.
3. Escolaridad de 5 años o más.
4. Demencia establecida por examen clínico realizado por su médico tratante, que cumplieran con los Criterios Diagnósticos de Enfermedad de Alzheimer posible, leve a moderada y de acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM-5. Estadificada con Minimal State (MMSE-FOLSTEIN): a) Leve 21-26 puntos y b) Moderada entre 15-20 puntos y con la Escala de deterioro global de Reisberg en estadios del 2 al 4 que corresponden a déficit cognitivo leve y moderado.
5. En caso de recibir tratamiento concomitante con memantina o inhibidores de la acetilcolinesterasa, debieron haberlo recibido por al menos 6 meses antes del ingreso al estudio.
6. En caso de recibir tratamiento para otras condiciones psiquiátricas por ejemplo antidepresivos, ansiolíticos o antipsicóticos, debió haberlo recibido por más de 2 meses a dosis estable antes de iniciar el estudio.
7. Que se encontrara estable si tuviese una comorbilidad médica no psiquiátrica (de acuerdo a los criterios del padecimiento y confirmado con estudios de laboratorio o valoraciones métricas).
8. Todos los pacientes debían tener un cuidador (por ejemplo, cónyuge, miembro de la familia o un cuidador profesional) durante todo el estudio y que se quedaría con el paciente durante al menos de 10 h / semana.
9. Que aceptaran firmar la hoja de consentimiento informado, tanto el paciente como el cuidador.
10. Que pudieran acudir diariamente al Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz para recibir tratamiento de lunes a viernes, durante tres semanas continuas, así como acompañarlos a las evaluaciones programadas.

7.3.2 Criterios de exclusión

1. Pacientes con síntomas de agitación severa o que no puedan cooperar en el estudio.
2. Pacientes con historia de epilepsia.
3. Pacientes con aparición súbita de apoplejía, hallazgos neurológicos focales tales como hemiparesia, pérdida sensorial, déficit del campo visual y falta de coordinación en las primeras etapas de la aparición de la enfermedad.
4. Convulsiones o trastornos de la marcha en el inicio o muy temprano en el curso de la enfermedad.
5. Pacientes con antecedentes de con trastornos psiquiátricos graves.
6. Pacientes con alteraciones en un electroencefalograma convencional (fenómenos paroxísticos identificados por un neurofisiólogo clínico especializado).
7. Pacientes con marcapasos u objetos metálicos intracraneales.

7.3.3 Criterios de eliminación

1. A solicitud del paciente o cuidador.
2. Cambios en la dosificación o tratamiento farmacológico utilizado previo al inicio del estudio.
3. Pacientes que por su condición clínica o por hallazgos en los estudios de laboratorio requieran iniciar con tratamiento complementario con otros fármacos.
4. La presencia de incidentes adversos que deterioren la salud del paciente y que limitaran continuar el tratamiento con EMTr.
5. La presencia de exacerbación de síntomas cognitivos o conductuales durante el tratamiento.

7.4 Variables y tipo de variables

7.4.1 Variable independiente

Aplicación de dos modalidades de EMTr en:

1. Corteza Prefrontal Dorsolateral Izquierda.
2. Protocolo con 6 regiones específicas para EA consistente en estimulación en días alternos de las regiones: Broca, Wernicke y CPFDL derecha un día y la Corteza de Asociación Parietal izquierda (CAPizq), la Corteza de Asociación Parietal derecha (CAPder) y CPFDL izquierda al día siguiente.

7.4.2 Variables para selección

Valoración de Fases Evolutivas de la Demencia (Estadios). Esta valoración permite estratificar a los pacientes de manera sencilla al identificar en que fase de la demencia se encuentra el paciente. En cuanto a las etapas con sintomatología clínica, Reisberg ha efectuado una clasificación por etapas desde la inicial hasta la fase final. En resumen son: GDS 1 Ausencia de déficit cognitivo: No tiene dificultad en acciones cotidianas; GDS 5 Déficit cognitivo moderadamente severo. Se equivoca en escoger el tipo de vestido; GDS 6 Déficit cognitivo grave: Tiene incapacidad de aliño personal. Inicia incontinencia de esfínteres; GDS 7 Déficit cognitivo muy grave: Su lenguaje es reducido o nulo. Incapacidad motora progresiva.

7.4.2.1 Variables dependientes

Respuesta o efecto al tratamiento: se considera en aquel paciente que: a) en la valoración del estado cognitivo, haya presentado mejora de 4 puntos en la escala de ADAS-cog y cursado con un puntaje de 1.5 a 2 mayor al de la medición basal en el MMSE-folstein, b) ha mejorado en los síntomas conductuales evaluados con NPI al compararlo con la medición basal, c) ha mejorado en la depresión al medirla con GDS-Yesavage al compararla con la medición basal, d) ha mejorado o permanece igual en la funcionalidad al evaluarla con IDDD y, e) ha mejorado o permanece igual en Impresión clínica global al evaluarla con CGI (“Rosen WG, Mohs RC , Davis KL. A new rating scale for Alzheimer’s disease.,” 1984) (Ballard et al., 2011).

VARIABLES DEPENDIENTES		INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN
1	Valoración estado cognitivo (Efectos cognitivos)	Alzheimer’s Disease Assesment Scale COGNITIVE (ADAS-cog)
2	Valoración cognitiva (Efectos cognitivos y estadificación)	Mini-mental State (MMSE-FOLSTEIN)
3	Síntomas conductuales de la demencia	Inventario neuropsiquiátrico de Cummings (NPI)
4	Depresión	Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage (GDS). Versión abreviada de 15 ítems.
5	Valoración funcional	ESCALA IDDD - Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia - (Modificada)
6	Gravedad y mejoría del cuadro clínico con el tratamiento	Escala de Impresión Clínica Global (CGI)

7.4.2.2 Variables sociodemográficas y clínicas

1. **Edad.** Tiempo de nacido, la medida por los años vividos.
2. **Sexo.** Diferencia física del hombre y la mujer.
3. **Estado civil:** Es la situación de las personas determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio o del parentesco, que establece ciertos derechos y deberes.
4. **Escolaridad:** Número de años que acudió a la escuela.
5. **Ocupación:** Actividad laboral.
6. **Medicación actual.** Tratamientos farmacológicos que toma durante el estudio.
7. **Tiempo de medicación actual.** Número de semanas o meses que ha tomado la medicación.
8. **Tiempo de evolución de la enfermedad.** Número de meses en los que ha evolucionado la enfermedad.

7.4.3 Definición operacional

VARIABLE	INSTRUMENTO	TIPO DE VARIABLE	CALIFICACIÓN
<p>VALORACIÓN ESTADO COGNITIVO</p> <p>Será expresado a través de la sumatoria de puntos obtenida de las respuestas, a mayor puntuación, menor desempeño.</p>	<p>Alzheimer's Disease Assesment Scale COGNITIVE (ADAS-cog)</p>	<p>DIMENSIONAL Y CATEGÓRICA</p>	<p>Evalúa:</p> <p>Memoria: recuerdo inmediato de palabras, reconocimiento de palabras y recuerdo de las instrucciones de la prueba de memoria.</p> <p>Lenguaje: encadenamiento de órdenes múltiples, denominación de objetos y dedos, capacidad en el lenguaje hablado, comprensión en el lenguaje hablado y dificultad para encontrar las palabras adecuadas.</p> <p>Praxia: constructiva e ideatoria.</p> <p>Orientación: temporal y espacial.</p> <p>Puntuación: a > puntuación, >deterioro. Oscila entre 0 y 69.</p> <p>Puntuaciones referencia</p> <p>-Ancianos sanos:0-10 puntos</p> <p>-Alzheimer ligero-moderado sin tratar:15-25 puntos.</p>
VARIABLE	INTRUMENTO	TIPO DE VARIABLE	CALIFICACIÓN
<p>VALORACIÓN COGNITIVA (ESTADO COGNITIVO)</p> <p>Será expresado a través de la sumatoria de puntos obtenida de las respuestas, a mayor puntuación, mejor desempeño.</p> <p>También permitirá estadificar la enfermedad.</p>	<p>Mini-mental State (MMSE-FOLSTEIN).</p>	<p>DIMENSIONAL Y CATEGÓRICA</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leve con puntuación de 21-26 2. Moderado: 15-20 3. Severa menos de <14 puntos

VARIABLE	INSTRUMENTO	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍAS
<p>FASES EVOLUTIVAS DE LA DEMENCIA (Estadios)</p> <p>Serán expresadas en el orden: ausencias hasta muy grave (7 estadios), de acuerdo a las características ya definidas en cada uno es que será otorgará la calificación o puntuación.</p>	<p>Escala de deterioro global (GDS).</p> <p>Reisberg et al.,1982</p>	ORDINAL	<p>GDS 1.Ausencia de déficit cognitivo: No tiene dificultad en acciones cotidianas</p> <p>GDS 2.Déficit cognitivo muy leve: Tiene olvidos frecuentes menores</p> <p>GDS 3.Déficit cognitivo leve: Se desorganiza en actividades cotidianas.</p> <p>GDS 4.Déficit cognitivo moderado: Tiene dificultad para efectuar tareas complejas</p> <p>GDS 5.Déficit cognitivo moderadamente grave: Se equivoca en escoger el tipo de vestido.</p> <p>GDS 6.Déficit cognitivo grave: Tiene incapacidad de aliño personal. Inicia incontinencia de esfínteres</p> <p>GDS 7.Déficit cognitivo muy grave: Su lenguaje es reducido o nulo. Incapacidad motora progresiva</p>

VARIABLE	INSTRUMENTO	TIPO DE VARIABLE	CALIFICACIÓN
<p>SÍNTOMAS CONDUCTUALES PSICOLÓGICOS DE LA DEMENCIA</p> <p>Serán expresados en el puntaje total de acuerdo al valor de cada respuesta según los indicadores que se obtienen al multiplicar la frecuencia y gravedad de cada síntoma.</p>	<p>Inventario neuropsiquiátrico de Cummings (NPI)</p>	DIMENSIONAL	<p>Se valoran :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Delirios 2. Allucinaciones 3. Disforia 4. Ansiedad 5. Euforia 6. Agresividad 7. Apatia 8. Irritabilidad 9. Deshinbición 10. Conducta motriz anómala 11. Trastornos del sueño 12. Alimentación <p>Si estan presentes, se explora la frecuencia (0-1-2-3-4) y se multiplica por la gravedad de cada síntoma (1-2-3) para obtener un valor para cada subescala y obter el valor total al sumarlos.</p> <p>A mayor valor, mayor severidad de la patología (No tiene punto de corte).</p> <p>Puntuación total 144.</p>

VARIABLE	INSTRUMENTO	TIPO DE VARIABLE	CALIFICACIÓN
<p>DEPRESIÓN</p> <p>Será expresada en el orden de ausente, leve o severa de acuerdo al puntaje total.</p>	<p>Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage (GDS)</p> <p>Versión abreviada de 15 ítems.</p>	<p>DIMENSIONAL</p>	<p>Consta de 15 ítems, formulados como preguntas dicotómicas, proporciona una única puntuación que se obtiene de sumar cada uno de los ítems.</p> <p>Los puntos de corte propuestos son de 0-5: no depresión, 6-9: depresión leve y ≥ 10: depresión grave.</p>

VARIABLE	INSTRUMENTO	TIPO DE VARIABLE	CALIFICACIÓN
<p>VALORACIÓN FUNCIONAL</p> <p>Será expresada en la sumatoria de puntos de acuerdo al valor de cada respuesta según los indicadores que van desde que el sujeto no necesita ayuda hasta que necesita más ayuda de la habitual.</p>	<p>ESCALA IDDD - Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia - (Modificada) (Teunisse et al, 1991)</p>	<p>DIMENSIONAL</p>	<p>Consta de 16 ítems de cuidado personal y 17 de actividades más complejas. Se puntúa 1 cuando el sujeto no necesita ayuda en la actividad, 2 si en ocasiones necesita ayuda o más ayuda de la habitual y 3 si siempre o casi siempre necesita ayuda o mucha ayuda.</p> <p>Rango de puntuaciones va de 33 a 99 puntos (No tiene punto de corte).</p>

VARIABLE	INSTRUMENTO	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍAS
<p>GRAVEDAD Y MEJORIA DEL CUADRO CLÍNICO CON EL TRATAMIENTO</p> <p>Será expresada en el puntaje de acuerdo al valor de cada respuesta según los indicadores que van desde que el sujeto no necesita, no esta enfremo hasta el extremo de la enfermedad (gravedad) y desde mucha mejoría hasta peor que la última vez (Mejoría Global).</p>	<p>Escala de Impresión Clínica Global (CGI)</p>	<p>CATEGÓRICA</p>	<p>Gravedad</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Normal, no enfermo 2. Dudosamente enfermo 3. Levemente enfermo 4. Moderadamente enfermo 5. Marcadamente enfermo 6. Gravemente enfermo 7. Entre los pacientes más 8. Extremadamente enfermos <p>Mejoría global</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. No evaluado 2. Mucho mejor 3. Moderadamente mejor 4. Levemente mejor 5. Sin cambios 6. Levemente peor 7. Moderadamente peor 8. Mucho peor

VARIABLE	INSTRUMENTO	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍA DE LAS VARIABLES
EDAD		DIMENSIONAL	Años
SEXO		CATEGÓRICA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hombre ▪ Mujer
ESCOLARIDAD		DIMENSIONAL	Años de escolaridad/ estudio
OCUPACIÓN	Forma de concentración de datos sociodemográficos.	CATEGÓRICA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hogar ▪ Obrero ▪ Empleado (puesto administrativo) ▪ Profesionista ▪ Desempleado ▪ MEMANTINA ▪ DONEPEZILO ▪ GALANTAMINA ▪ RIVASTIGMINA ▪ ANTIPSICÓTICO ▪ ANTIDEPRESIVO ▪ OTRO
MEDICACIÓN ACTUAL		CATEGÓRICA	
TIEMPO DE MEDICACIÓN ACTUAL		DIMENSIONAL	Semanas o meses
TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD		DIMENSIONAL	Meses

7.5 Instrumentos de medición (validez y confiabilidad)

Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog).

Es una escala de evaluación de la EA que fue diseñada para evaluarlos de forma multidimensional. Es un instrumento utilizado frecuentemente para evaluar el estado cognitivo de pacientes con EA, el único en su tipo que la Agencia Europea del Medicamento tiene en cuenta y considera básico para la valoración de eficacia terapéutica de las demencias. El ADAS cognitivo consta de 11 ítems que evalúa la severidad de las siguientes funciones cognitivas: a) memoria: recuerdo inmediato de palabras, reconocimiento de palabras y recuerdo de las instrucciones de la prueba de memoria; b) lenguaje: encadenamiento de órdenes múltiples, denominación de objetos y dedos, capacidad en el lenguaje hablado, comprensión del lenguaje hablado y dificultad para encontrar las palabras adecuadas; c) praxia: constructiva e ideatoria; d) orientación: temporal y espacial.

Es un instrumento heteroaplicado. El tiempo de administración aproximado es de 45 minutos. Para poderlo administrar se requiere de material complementario (objetos, láminas, cartulinas con palabras escritas, sobre, sello y reloj) (García-Portilla González, Bascarán Fernández, Sáiz Martínez, Parellada Redondo, Bousoño García, 2015).

Para la puntuación, se tienen criterios operativos específicos y varían en todos los ítems. En todos los casos, mayor puntuación, significa mayor deterioro. La puntuación total oscila entre 0 y 69. El punto de corte ajustado por edad y escolaridad fue de ≥ 12 . La puntuación total se calcula sumando las puntuaciones en los 11 ítems. La escala se puntúa con pruebas que se realizan al paciente, con información que se obtiene informante y con datos que se extraen de la entrevista. Se tarda en completarla alrededor de 45 minutos. Los estudios indican buena fiabilidad test-retes e interobservadores. Coeficiente de correlación intraclase de 0.97, sensibilidad de 89.19% y especificidad de 88.53% (Monllau, A; Peña-Casanova, J; Blesa, R; Aguilar, M; Böhm, P; Sol, 2007) (Robert., 2004) .

Mini-mental State Modificado (MMSE-FOLSTEIN).

Es una herramienta de evaluación rápida, permite sospechar déficit cognitivo y vigilar su evolución en pacientes con alteraciones neurológicas, especialmente en ancianos; no permite detallar el dominio alterado ni conocer la causa del padecimiento, sin embargo es un instrumento utilizado universalmente para medir el funcionamiento cognitivo en las demencias.

En cuanto a su aplicabilidad, tiene una puntuación máxima de 30 puntos, valora diferentes dominios: orientación en tiempo y espacio, registro o fijación de tres palabras, atención y cálculo, memoria reciente (evocación de las 3 palabras), lenguaje (denominación, repetición, comprensión de órdenes complejas, lectura y escritura) y construcción visual (dibujo de dos rombos cruzados o sobrepuestos). El resultado del MMSE deberá ser controlado por la escolaridad de los sujetos, con una media para normalidad de 24 puntos o más para individuos con 5 a 8 años de escolaridad y de 22 puntos para los que tienen de 0 a 4 años de escolaridad. (Franco-Marina et al., 2010). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), en la versión revisada del 2014, la severidad es definida por las puntuaciones: a) leve: 21 a 26 puntos; b) moderado: 15 a 20 puntos; d) moderadamente severo: 10-14; c) severo menos que 10. El MMSE permite identificar rápidamente a pacientes con déficits importantes y los resultados dan pauta para poder distinguir la severidad alcanzada una vez terminada la prueba, aunque no permite definir un diagnóstico. Para que tenga una adecuada confiabilidad es necesario que el paciente no esté cursando con delirium, alteraciones metabólicas o comorbilidad que pudiera alterar su estado de alerta o percepción sensorial.

Se ha tomado en cuenta utilizar una versión adaptada a la población mexicana; el propósito del índice y la evidencia son convenientes y la coherencia biológica con una adecuada selección de variables para el fin y por su diseño permite que el paciente apoye en su realización si no se encuentra en estadios avanzados de la enfermedad. Omite dominios cognitivos que son relevantes para realizar la evaluación (está claro que es un test de tamizaje); el resto de los puntos que evalúa la validez de contenido es satisfactorio si se reconoce la principal limitación mencionada en la omisión.

La reproducibilidad puede estar alterada al ser realizado por diferentes personas, sobre todo alguien con poca experiencia. Riesgoso porque está influido por el nivel cultural y es poco útil en pacientes con deterioro leve, alto nivel intelectual o muy evolucionados. El resultado es expresado fácilmente y su puntaje final, discrimina entre diferentes valores

La consistencia interna del instrumento oscila entre 0.82 - 0.84. La concordancia entre médicos generales y neuropsicólogos es de 86% Confiabilidad interjueces es de 0.83 en pacientes con demencia, de 0.95 en pacientes con distintos trastornos neurológicos, y de 0.84-0.99 en ancianos en régimen de residencia. El nivel de acuerdo interjueces llega al $Kappa=0.97$ para 5 evaluadores. Su confiabilidad test-retest (entre un día y nueve semanas) alcanza índices comprendidos entre 0.75 y 0.94 en pacientes con demencia. Tiene una sensibilidad 90% y una especificidad 75 % para detectar deterioro cognoscitivo. En cuanto a su validez, se han observado correlaciones significativas del MMSE con diversas medidas de inteligencia, memoria y otros aspectos del funcionamiento cognitivo, en una amplia variedad de poblaciones, empleando para ello instrumentos como Escala de inteligencia de Wescheler para Adultos (WAIS), Escala de Memoria de Wescheler, Escala de Concentración y memoria (IMC), el Test del Dibujo del reloj, Escala de Evaluación de Alzheimer (ADAS-COG), o la Escala de Valoración de la Demencia (DRS). También se ha relacionado la prueba con los índices de actividades de la vida diaria (ADL), encontrando el mejor punto de corte en 23 para este tipo de tareas. Mantiene correlaciones buenas con otras medidas como la valoración de un experto (Robert., 2004) (Folstein, 1974) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) (Llamas Velasco, Llorente Ayuso, Contador, & Bermejo Pareja, 2015).

Escala de deterioro global (GDS global deterioration scale, gds. Reisberg, 1982).

Permite estratificar a los pacientes con enfermedad de Alzheimer de forma relativamente sencilla, al identificar en qué fase de la demencia se encuentra el paciente, da pauta para determinar la alternativa de tratamiento y facilita a su vez la comunicación con los cuidadores del paciente. Observar cambios en la severidad/evolución de la enfermedad.

Toma en cuenta la naturaleza del intercambio personal, ya que describe puntualmente el contenido de cada categoría, lo que da pauta aparentemente para una adecuada evidencia básica y coherencia biológica y permite una colaboración adecuada de la persona evaluada y/o cuidadores.

La reproducibilidad, es clara en su uso, aunque no es minucioso y discrimina entre diferentes valores. Fácil de utilizar, rápido, no se requiere mayor personal ni instrumentos, quizá el riesgo iría a la par con la dificultad de cómo organizar la información obtenida para expresar el resultado, es decir al momento de realizar las preguntas poder especificar en qué estadio se encuentra.

Correlaciona significativamente con otras medidas neuropsicológicas, correlaciones precisas entre este instrumento y el Mini-examen Cognoscitivo, la escala de demencia de Blessed y con la duración de la enfermedad a partir de cada estadio. Ha mostrado su validez frente a medidas conductuales y neurológicas: escala de vocabulario de WAIS, Test de Memoria Guild, Test Mental Abreviado de Pfeiffer, Inventario de quejas físicas y somáticas del adulto mayor, cambios metabólicos medidos mediante tomografía de emisión de positrones y evaluaciones neurofisiológicas mediante TAC. Diferentes estudios han demostrado una adecuada validez convergente entre la GDS y otras medidas de deterioro cognitivo (Mini-Mental State Exam, Inventory of Psychic and Somatic Complaints in the Elderly, Clock Drawing Test, Alzheimer Déficit Scale) en pacientes con demencia. Adecuada correlación ha sido evidenciada entre el FAST y el Mini-Mental State Exam, el Information-Memory-Concentration, Modified Ordinal Scales of Psychological Development. La GDS y la BCRS han demostrado en algunos estudios una adecuada sensibilidad al cambio en la progresión de la demencia (Cacabelos, 1990). Para su validación solo se aplicó a casos en los que se había detectado la presencia de demencia en la persona mayor receptora de cuidados.

En otros estudios se ha aplicado a pacientes sanos, con demencia y con enfermedad cerebrovascular. Se desarrolló a partir de un cuestionario de 30 ítems aplicado a 115 cuidadores de paciente adultos mayores. Fueron identificados 12 indicadores ordenados por severidad, mediante análisis factorial, fueron ubicadas dentro de un único continuo que confiablemente reflejara la distancia entre estas manifestaciones. La confiabilidad prueba contra prueba aplicada en un intervalo de 1 semana y 4 meses fue de 0.96. Tiene una confiabilidad interobservador elevada, que oscila entre 0.82 y 0.92. Coeficiente de correlación intraclase de 0.92 a 0.97 entre 5 médicos y de 0.76 a 0.93 para enfermeras, psicólogos y estudiantes de psicología. Coeficiente kappa de 1.0 en pacientes psiquiátricamente sanos, un coeficiente kappa de 0.88 para pacientes con demencia, un coeficiente de correlación intraclase de 0.82 para pacientes con enfermedad de

Alzheimer y un coeficiente de correlación de Pearson de 0.92 para pacientes con Alzheimer y pacientes con Parkinson (Leon;, 1982) (Herdon, 2006) (Leon;, 1982).

Inventario neuropsiquiátrico de Cummings (NPI).

Es un instrumento que permite detectar y además clasificar los trastornos conductuales del paciente, existentes en el mes anterior y analiza la frecuencia, intensidad y repercusión sobre el cuidador, así como la respuesta al tratamiento. Se realiza una evaluación de la presencia de varios síntomas conductuales y la puntuación es la suma de todos los resultados, permite por ende identificar un estado de alteración conductual. Se aplica para diagnosticar la presencia de síntomas conductuales y evalúa su intensidad y frecuencia, de forma separada, la sobrecarga que representa para el cuidador. La sintomatología estudiada hace referencia a los cambios producidos desde el comienzo de la enfermedad, y que se han mantenido en el último mes. Se valoran: delirios, alucinaciones, depresión/ disforia, ansiedad, agitación o agresividad, ansiedad, euforia, apatía, irritabilidad/labilidad, desinhibición, conducta motora aberrante, sueño y apetito/alimentación. La información se obtiene a través de una entrevista con un cuidador que conozca bien al paciente.

Cada una de las áreas exploradas incluye una pregunta exploratoria o de screening. Si se contesta de forma negativa a una cuestión se pasa a la siguiente y si la respuesta es afirmativa se explora la frecuencia e intensidad de la alteración. La puntuación de cada subescala se obtiene multiplicando el valor de la frecuencia (0-1-2-3-4) por el de la gravedad del síntoma (1-2-3). Por lo tanto, la puntuación máxima de cada subescala es de 12 puntos y la del test completo de 144 puntos. Dispone de una escala para recoger el impacto de la enfermedad sobre el cuidador.

Se trata de un instrumento que sólo brinda información de los síntomas no cognitivos más frecuentes y de mayor distrés para el cuidador del paciente con demencia. Al identificar la existencia de síntomas actuales y su gravedad resulta adecuado para la valoración de respuesta terapéutica a psicofármacos.

La presencia de puntuaciones > 6 en la subescala de disforia, > 4 en desinhibición, > 2 en irritabilidad, > 1 en apatía, agitación, euforia o movimientos anormales y > 0 en delirios o alucinaciones, debería hacer pensar en la presencia de alteraciones psiquiátricas en esas áreas.

También se ha sugerido que la puntuación total de la escala (sólo de los 10 primeros ítems, por lo tanto rango de 0 a 120) podrían ser indicativa de la severidad de la demencia: leve (media 9,8 y SD 10), moderada (media 14,7 SD 11,3) y severa (media 21,9 SD 9).

La consistencia interna de la puntuación total presenta una alfa de Cronbach de 0.88. Las subescalas oscilan entre 0.87 y 0.88. La concordancia interobservadores (psiquiatra y no psiquiatra) oscila entre el 94 y el 100% para las subescalas de frecuencia y entre el 90 y el 100% para las de severidad. La confiabilidad test-retest tras 2-3 semanas oscila entre 0.51 y 0.97 para las subescalas de frecuencia y entre 0.51 y 1 para las de severidad.

Validación al español: el acuerdo entrevistador/observador oscila entre 0.85 y 1. El índice kappa para la frecuencia y gravedad en cada una de las subescalas varía entre 0.91 y 1. Los niveles de concordancia para el resultado global de cada subescala arrojan valores entre 0.96 y 1 (excepto irritabilidad 0.63). La consistencia interna fue de 0.59 para las preguntas exploratorias, entre 0.47 y 0.83 para las subescalas, de 0.85 para el total.

En cuanto a la validez, se compara con Behavior Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD) presenta los siguientes coeficientes de correlación: puntuación total de BEHAVE-AD con el total de frecuencia 0.66; total BEHAVE-AD con severidad 0,71. Si se compara con la Escala de Depresión de Hamilton la sección de depresión los coeficientes para frecuencia fueron de 0,70 y de 0,59 para severidad. La validación al español, la validez se realizó con el CAMDEX (Prueba de Exploración Cambridge Revisada para la Valoración de los Trastornos Mentales en la Vejez), pero la euforia, agresividad y las conductas motoras anómalas no se registran en el CAMDEX. Del resto de subescalas, sólo la apatía no mostró correlación entre las puntuaciones del CAMDEX y las del Inventario Neuropsiquiátrico. Los valores de sensibilidad fueron de 95.4% para la escala de depresión, de 88.8% para la escala de alucinaciones y del 100% para las restantes (Vilalta, 1999).

Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage (GDS-Y).

Es una escala de cribado para la depresión geriátrica, con mayor poder discriminativo en ancianos con enfermedades físicas, predictor de depresión en estados leves y moderados de demencia; tras su aplicación repetida permite evaluar cambios la evolución del padecimiento ofreciendo una guía hacia el tratamiento y pronóstico del padecimiento.

Consta con un número de 30 ítems, formulado como preguntas y con respuesta dicotómica si/no y es auto-aplicable. Proporciona una única puntuación que se obtiene sumando la puntuación en cada uno de los ítems. Existen versiones abreviadas de 15 ítems.

En un estudio de validación que comparaba los cuestionarios corto (15 ítems) y largo (30 ítems) de GDS para la autocalificación de los síntomas de la depresión, ambos cumplieron su objetivo para diferenciar entre adultos deprimidos y no deprimidos con una correlación alta ($r = 0.84$, $p < 0.001$). Para la versión de 30 ítems los índices psicométricos establecidos son buenos, con una elevada consistencia interna, elevados índices de correlación con otras escalas como las de Hamilton y Zung, y buena validez predictiva (sensibilidad 84 %, especificidad 95 %, para un punto de corte ≥ 15 ; y del 100 % y 80 %, respectivamente, para un punto de corte ≥ 11), datos estos confirmados en los estudios realizados Barcelona. En general, no está bien establecida su validez para evaluar ni la severidad de la depresión, ni los cambios evolutivos o la respuesta al tratamiento. En pacientes con deterioro cognitivo hay datos contradictorios sobre si su validez puede verse o no disminuida (Burke WJ, Rodney LN, 1983).

La version de 15 ítems los puntos de corte propuestos son de 0-5: no depresión, 6-9:depresión leve y ≥ 10 : depresión grave.

Escala IDDD (Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia. Modificada) (Teunisse et al, 1991).

Es un test de funcionalidad diseñado para demencia, posee la ventaja de su validación en España y países de habla hispana en 1998. Es breve (12-15 minutos de duración) y lo responde un informador fiable. Consta de 16 ítems de cuidado personal y 17 de actividades más complejas que pueden pasarse en este orden o en el contrario, es por ello que ha sido concebido para estadios iniciales pero puede utilizarse para estadios más avanzados en demencias de la comunidad.

El rango de puntuaciones va de 33 a 99 puntos. Se puntúa 1 cuando el sujeto no necesita ayuda en la actividad preguntada; 2, si en ocasiones necesita ayuda o más ayuda de la habitual; 3, si siempre o casi siempre necesita ayuda o mucha más ayuda de la habitual. La puntuación total

es la suma de las puntuaciones obtenidas en cada ítem, a mayor puntuación mayor alteración funcional.

Existe un estudio normativo en población española (Proyecto NORMACODEM) situándose el punto de corte en 36 para discriminar entre sujetos normales y sujetos con deterioro cognitivo leve, podrían ser de ayuda para detección del deterioro cognitivo (GDS2- GDS3). Tiene la ventaja de contemplar también la imposibilidad de realización de un ítem, teniendo en cuenta la funcionalidad previa, o la imposibilidad de su valoración por un informador fiable. Además dada la doble estructura de los ítems y su buena sensibilidad a los cambios permite, además clasificar el deterioro, valorar la respuesta al tratamiento. Puede considerarse útil en estadios leves y leve-moderado, con buena capacidad discriminativa y sensibilidad al cambio durante un largo periodo evolutivo. Se ha demostrado una consistencia interna adecuada ($\alpha=0.985$) y reproducibilidad (coeficiente de correlación intraclase= 0.94) (Robert., 2004).

Escala de Impresión Clínica Global (Clinical Global Impression, CGI).

Escala estandarizada, descriptiva y proporciona información cualitativa al permitir identificar el cambio experimentado, evaluando la gravedad del cuadro clínico y la mejoría del mismo debido a intervenciones terapéuticas (cambio en el tiempo) y la eficacia del tratamiento. Proporciona información sobre la gravedad del cuadro y sobre el cambio experimentado por el paciente con respecto al estado basal, tomando en cuenta la condición clínica del paciente y la severidad de los efectos secundarios.

Se puede aplicar en cualquier condición diagnóstica, el evaluador debe ser una persona con juicio clínico y experiencia para determinar la calificación del paciente.

Consiste en dos subescalas globales: 1.Gravedad del cuadro clínico (CGI-SI), evalúa la impresión del clínico sobre la gravedad del estado actual de la enfermedad, el puntaje va del 1 para no enfermo y 7 para grado extremo de gravedad. 2. Mejoría global del cuadro debido a intervenciones terapéuticas, evalúa la mejoría o empeoramiento del estado del paciente con respecto al estado basal, los puntajes también van de 1 para mucha mejoría y 7 para peor que la última vez.

La validez de la escala está dada por la asumida capacidad clínica que debe tener el evaluador para determinar y resumir el estado del sujeto evaluado. Se utiliza con frecuencia en la atención médica y la investigación clínica debido a su validez aparente y practicidad, sin embargo los datos no los mencionan claramente en otras poblaciones y estudios diferentes a la depresión, en el que un estudio reporta que se obtuvieron los mejores resultados cuando se promediaron las valoraciones de 4 evaluadores independientes. En esta situación, los coeficientes de correlación intraclase fueron de aproximadamente 0.9. Coeficiente de correlación intercalase y sus intervalos de confianza fue del 95%. Los tamaños del efecto calculados a partir de 30 pacientes depresivos evaluados en dos momentos (línea de base y después de dos semanas en el hospital, divididos en 4 grupos ya que fueron evaluados por 4 evaluadores) (Kadouri A, Corruble E, 2007).

7.6 Procedimiento general de la investigación

Los pacientes fueron captados del servicio de Preconsulta y Consulta Externa (Clínica de Psicogeriatría) del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRF). En el caso de los pacientes captados del servicio de Preconsulta debían tener realizado el diagnóstico por su médico tratante (mismo que envió al INPRF para ingresar al protocolo con EMTr para pacientes con EA) y a la investigadora principal (Ruth Alcalá Lozano) se le asignaba la realización de la Historia Clínica, quien a su vez, realizaba la evaluación con el objetivo de asegurar que cubrieran los criterios de selección, en este caso debían cubrir los costos de la preconsulta y la consulta de Historia Clínica, así como la realización de estudios si se requerían. Los pacientes que se captaron del servicio de Consulta Externa (Clínica de Psicogeriatría) también debían tener el diagnóstico realizado por su médico tratante y a su vez se le evaluaba con el objetivo de asegurar que cubrieran los criterios de selección. En la entrevista de evaluación, se les explicaba a los pacientes y cuidadores (tutor) con detalle en qué consistía el procedimiento de Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr), las características del estudio y en caso de aceptar y firmar la carta de consentimiento informado se acordaba con el paciente y cuidador (s) (tutor) el momento para realizar la evaluación clínica basal (es decir, la aplicación de los instrumentos clinimétricos). Si no contaba con un EEG, se realizaba un EEG en reposo (pre-tratamiento). Posterior a esta evaluación basal y si el resultado del EEG basal descartaba riesgo convulsivo y sólo si cumplía con los criterios de selección, se asignaba al azar

a cada paciente a una de las modalidades de estimulación a estudiar, modalidad a la que el investigador principal era ciego (Ruth Alcalá) ya que se encargaba a su vez de realizar las evaluaciones y la EMTr la aplicó un técnico experto. Las evaluaciones que se realizaron con fines del protocolo, la realización del EEG y EMTr no tuvieron ningún costo para el paciente porque fueron registradas en el sistema electrónico de investigación (Departamento de fomento a la investigación).

En la entrevista basal (realizada por el investigador principal) (que corresponde a la primera semana de evaluación), se aplicaron los siguientes instrumentos clinimétricos: 1) Alzheimer's Disease Assessment Scale COGNITIVE (ADAS-cog); 2) Escala de deterioro global (GDS); 3) ESCALA IDDD - Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia; 4) Escala de Impresión Clínica Global (CGI); 5) Escala de Depresión Geriátrica (GDS); 6) Inventario neuropsiquiátrico de Cummings (NPI); 7) Mini-mental State (MMSE-FOLSTEIN). El tiempo empleado en aplicar la clinimetría fue alrededor de 120 minutos aproximadamente.

Se asignó a cada paciente a una de las modalidades de estimulación mencionadas anteriormente y como se mencionó eran aplicadas por un técnico experto. El investigador principal, realizó una evaluación al final del tratamiento con EMTr (15 sesiones) y otra a las 4 semanas posteriores a la finalización del tratamiento, consistente en la aplicación del mismo conjunto de instrumentos clinimétricos aplicados en la evaluación basal. También cada 5 sesiones se aplicó Mini-mental State (MMSE-FOLSTEIN) por el investigador principal.

El equipo utilizado para la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva, fue un estimulador magnético Magpro (Dantec, Dinamarca) con una bobina en forma de 8 modelo MC-B70 para el grupo al que se le aplicó la modalidad de 6 regiones y para el grupo al que se le aplicó sobre la CPFDL un estimulador MagPro R30 (Magventure, Dinamarca) con una bobina en forma de 8 modelo MCF-B70. Ambos equipos cuentan con brazos metálicos que sostienen la bobina en la misma posición durante el procedimiento. Ambos equipos son equivalentes y fueron asignados a cada grupo de acuerdo a la maniobrabilidad de los brazos metálicos.

Se realizó en un área con el equipo y personal necesarios para atender cualquier evento convulsivo o insidente que se pudiera presentar. Se llevó a cabo con el paciente alerta.

El umbral motor es una medición que permite determinar la intensidad mínima de campo magnético necesario para evocar una respuesta confiable en el músculo contralateral a la región de la corteza motora primaria (M1) donde se entrega el estímulo (Westin, 2014). Esta medición se obtuvo a través del método visual descrito en Rossini y cols. (1994), midiendo 5 cm en un plano coronal al vértex y 2 cm frontal con respecto a este punto. Una vez marcada la M1, se entregó un pulso con la bobina a 45° respecto a la cisura interhemisférica, con el objetivo de obtener cinco movimientos del músculo abductor corto del pulgar por cada 10 pulsos entregados (Rossini, P., Barker, A. Berardelli A., Caramia, M., Caruso, 1994). Se cuantificó entonces la intensidad como 100%, intensidad con la cual se aplicará la estimulación. En el grupo de 6 modalidades, el umbral motor se medía de acuerdo a la lateralidad que recibía el paciente cada sesión (Día A: M1 izquierda. Día B: M1 derecha). En el grupo que se estimuló CPFDL, el umbral motor se medía en la M1 izquierda.

Cada paciente recibió 15 sesiones de intervención (de lunes a viernes), en un periodo de tres semanas. La estimulación se aplicó en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPFDLi) o **protocolo con 6 regiones específicas para EA que consistía en estimulación en días alternos de las regiones:** Broca, Wernicke y CPFDL derecha un día y la Corteza de Asociación Parietal izquierda (CAPizq), la Corteza de Asociación Parietal derecha (CAPder) y CPFDLi al día siguiente.

Las seis regiones del cerebro fueron seleccionadas de acuerdo a la ubicación de los principales centros que se consideran la base de los síntomas clínicos en EA por lo que EMTr se aplicó a estas áreas:

- **Broca y Wernicke:** esperando mejorar las funciones del lenguaje.
- **CPFDL y CPFDL derecha:** esperando mejorar juicio, funciones ejecutivas y la memoria a largo plazo.
- **Área Parietal de Asociación derecha e izquierda** orientación y praxias.

Todos los pacientes eran evaluados diariamente durante las tres semanas de estimulación, ya que se les entrevistaba para detectar molestias o cambios en la sintomatología general. Se registraba en la "Hoja de registro diario" la fecha y hora, parámetros de estimulación utilizados,

así como cualquier observación relacionada con la sesión de EMTr, incluyendo efectos secundarios, molestias y observaciones del paciente y/o cuidador.

Procedimiento para localizar los sitios a estimular.

Con base en el sistema 10-20 de electroencefalografía, se localizaron las regiones correspondientes a:

- a) **Vértex:** Punto intermedio entre náson (hendidura entre los ojos) e íneon (protuberancia occipital).
- b) **Corteza Motora Primaria (M1),** la cual se corrobora con la activación muscular de la mano contralateral, durante la *medición del umbral motor para EMTr*. Se encuentra aproximadamente a cinco centímetros en un plano coronal a partir del vértex y dos centímetros frontal a este punto. Esta región fue marcada bilateralmente.
- c) **Área de Wernike:** A la mitad del Trayecto entre P3 y T3 en el hemisferio izquierdo.
- d) **Área de Broca:** A partir de la localización FP1 del sistema internacional 10-20 se midieron 3 cm posterior en un plano sagital y 1 cm inferior en un plano coronal (3 cm posterior y 1 cm inferior a F3).
- e) **Área Parietal de Asociación derecha e izquierda:** Correspondiente a la localización de los electrodos P1 y P2 para los lados izquierdo y derecho respectivamente.
- f) **CPFDLi y CPFDL derecha:** La localización de la CPFDL, tanto izquierda como derecha, se ha definido a 5 cm anterior a la corteza motora primaria.

Cada sesión consistió en la aplicación de 15 trenes de 10 segundos de duración separados por pausas de un minuto. La estimulación sobre la corteza prefrontal izquierda se aplicó a una

frecuencia de 5Hz, al 100% del umbral motor de cada paciente para los pacientes que recibían EMTr en la CPFDL izquierda.

Para los pacientes que reciben EMTr en la modalidad sobre 6 regiones se administrarán de la siguiente manera en días alternos a y b:

DÍA QUE SE ALTERNAN (MODALIDAD 6 REGIONES)		NÚMERO DE PULSOS POR REGIÓN	PULSOS POR SESIÓN	FRECUENCIA
A	<ol style="list-style-type: none"> 1. Área de Broca 2. Wernicke 3. CPFDLi 	500 pulsos 500 pulsos 500 pulsos	1500	5 Hz
B	<ol style="list-style-type: none"> 1. Corteza de Asociación Parietal izquierda (CAPizq) 2. Corteza de Asociación Parietal derecha (CAPder) 3. CPFDDerecha 	500 pulsos 500 pulsos 500 pulsos	1500	5 Hz

MODALIDAD	NÚMERO DE PULSOS POR REGIÓN	PULSOS POR SESIÓN	FRECUENCIA
CPFDLi	1500 pulsos	1500	5 Hz

7.8 Tamaño de Muestra

Cálculo del tamaño de muestra: para un análisis de medias repetidas con magnitud de efecto media de 0.5 y potencia del 90%, tiene suficiente con 22 sujetos, 11 por grupo, con una magnitud del efecto de 0.5 (COHEN, 1988).

8. Análisis estadístico

La descripción de las características demográficas y clínicas de la muestra se realizó con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con medias y desviaciones estándar para las variables dimensionales.

Para las variables dimensionales en estudio se utilizó ANOVA de medidas repetidas.

- a) Para Cognición, Funcionalidad, Conducta, Depresión e Impresión Clínica Global, tres medidas Basal, Final Seguimiento
- b) Para el Minimental Basal, 2 semanas tratamiento, final y seguimiento

El nivel de significancia estadística se fijó en una $p \leq 0.05$.

9. Recursos materiales

Las consultas de valoración que formaron parte del protocolo no tuvieron costo para el paciente. El costo de los estudios básicos solicitados por el médico tratante (en investigación) tendría que ser cubierto por el paciente. Respecto a la Estimulación Magnética Trascraneal se dio de manera gratuita, al igual que el EEG.

10. Consideraciones éticas

Este proyecto ofrece una forma de intervención terapéutica que corresponde a un nivel de riesgo mayor que el mínimo, debido a que se lleva a cabo una intervención de estimulación cerebral que, aunque se encuentra aprobada por las autoridades sanitarias en otros países (p ej. La Food and Drug Administration de los EUA), en nuestro medio debe realizarse bajo protocolo de investigación avalado por la institución y aprobado por un comité de ética institucional.

Se toman medidas de seguridad tales como descartar desde el inicio la presencia de antecedentes de riesgo convulsivo (riesgo posible en cualquier forma de estimulación eléctrica del sistema nervioso central), así como descartar anomalías en la excitabilidad del sistema nervioso central (disrritmias, actividad paroxística, grafoelementos sugerentes de actividad epiléptica, etc.), así como otras alteraciones funcionales del sistema nervioso central.

La EMTr ha sido utilizada previamente en pacientes en el Instituto Nacional de Psiquiatría. Los efectos más comúnmente reportados son cefalea y falta de eficacia, sin embargo se dará información con respecto a otros efectos secundarios, en las entrevistas subsecuentes, se interrogará propositivamente con respecto a posibles efectos secundarios asociados con el uso de la EMTr; el paciente también contaba con los números telefónicos para contactar al investigador y se le informara sobre el horario de atención del servicio de APC de nuestra institución para recibir atención ante cualquier eventualidad.

Antes del ingreso a este proyecto de investigación el paciente habrán leído y discutido con el investigador clínico el documento de consentimiento informado. Este documento, a su vez debió ser firmado, haciéndoles entrega de una copia, en tanto que una copia adicional será anexada al expediente clínico. Durante toda la investigación se omitió en las bases de datos los nombres de los pacientes, estos serán asignados a un código secuencial para los análisis estadísticos.

Con respecto a las mediciones clinimétricas a realizarse durante el protocolo, no se encuentra ningún riesgo implicado para aquellas personas que acepten participar en el estudio.

Los pacientes podían retirarse en cualquier momento del transcurso de la investigación sin que esto cause un perjuicio en su atención médica psiquiátrica en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz para su atención.

Los pacientes fueron evaluados diariamente por un médico con conocimientos en la administración de la técnica de estimulación y ésta se llevó a cabo en un área clínica en donde pueden manejarse crisis convulsivas en caso de que así ocurriese.

En el Anexo 1. Se adjunta la Carta de Consentimiento informado.

11. Resultados

Participantes

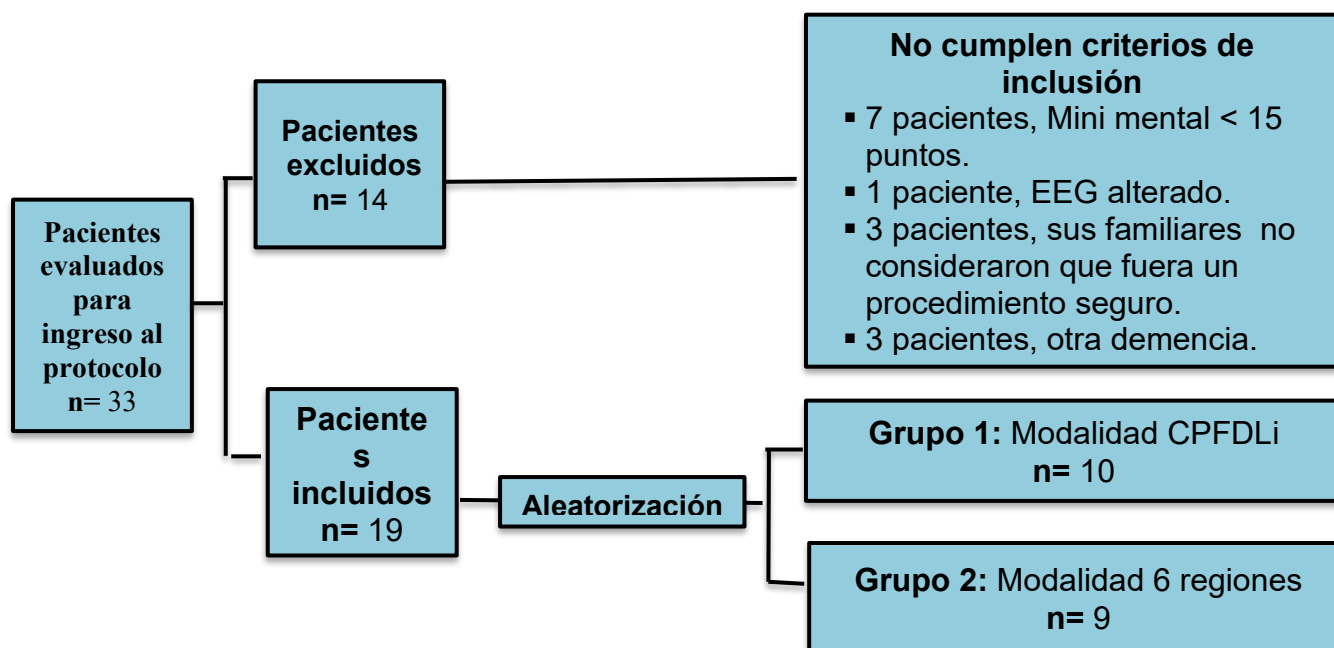
Se evaluaron 33 pacientes para considerar su probable ingreso al protocolo. Del total de pacientes evaluados, 14 se excluyeron de acuerdo a los criterios mencionados previamente. Los motivos individuales de exclusión se presentan en la FIGURA 3. Los 19 pacientes que se incluyeron para ingreso al estudio fueron aleatorizados para recibir alguna de las dos modalidades de EMTr:

Grupo 1: La aplicada sobre la Corteza Prefrontal Dorsolateral izquierda (CPFDLi).

Grupo 2: Protocolo con 6 regiones específicas para EA consistente en estimulación en días alternos de las regiones: Broca, Wernicke y CPFDL derecha un día y la Corteza de Asociación Parietal izquierda (CAPizq), la Corteza de Asociación Parietal derecha (CAPder) y CPFDLi al día siguiente.

Una vez iniciado el protocolo, ningún paciente abandonó el estudio y los 19 completaron todas las evaluaciones. Los grupos de EMTr se conformaron por 10 pacientes en el grupo uno y 9 en el grupo dos.

FIGURA 3. Flujo de pacientes.



Características sociodemográficas y clínicas de la muestra.

Los 19 pacientes aceptados para el protocolo representan el 86% de la muestra que compromete el proyecto completo. El total de pacientes incluidos forman parte del servicio de Consulta Externa del Instituto Nacional de Psiquiatría. Del total de la muestra, el 42 % (n=8) representan el género masculino y 58% (n=11) representan el género femenino. La edad promedio de estos 19 pacientes es 72 años, con una desviación estándar de 5.1. El nivel promedio de escolaridad de la muestra es de 13 años con una desviación estándar de 5.5. El 73 % (n=14) son casados, 10 % (n= 2) son solteros y 15% (n=3) son viudos o divorciados. El total de la muestra ha abandonado su ocupación, de los cuales el 31% (n=6) se dedicaban al hogar, 15% (n=3) perdieron su empleo y el 52% (n=10) son jubilados. El 10% (n=2) no habían iniciado tratamiento farmacológico con algún inhibidor de la acetilcolinesterasa o memantina, el 15% (n=3) se encontraban con dosis subterapéutica porque al aumentarla no toleraban los efectos adversos. El 73% (n=14) toman algún antidepresivo. El tiempo de diagnóstico fue en promedio de 22 meses con una desviación estándar de 19.82 y el tiempo de evolución de la Enfermedad de Alzheimer en promedio es de 15 meses con una desviación estándar de 15.77. El promedio de puntaje en MMSE al ingreso fue de 18.9 con una desviación estándar de 2.9 y el promedio en la escala Reisberg para su estadificación, al ingreso fue de 3 con una desviación estándar de 0.6. Las características sociodemográficas y clínicas de cada paciente se muestran en la TABLA 3 y en las TABLAS 4 y 5 se muestran las características sociodemográficas y clínicas respectivamente separadas por grupo de EMTr, en donde se observa que no hubo diferencias significativas entre grupos.

TABLA 3. Características sociodemográficas y clínicas de los participantes.

Paciente	Género/edad	Modalidad de tratamiento	Escolaridad (años)	Tiempo evolución aproximado de la enfermedad /tiempo diagnóstico (meses)	Comorbilidades	Inhibidores de la acetilcolinesterasa (dosis/tiempo tratamiento)	Memantina (dosis/tiempo tratamiento)	Otros medicamentos
1	F/74	6 regiones	6	24/6	Tabaquismo, Hipotiroidismo	Galantamina 4mg (6 meses)		Venlafaxina 150mg, losartan 50mg
2	F/73	CPFDL izquierda	18	60/48	Dislipidemia, Hipotiroidismo	Rivastigmina 27mg (>24 meses)		Mirtazapina 15mg, levotiroxina 10mcg, aspirina 100mg y atorvastatina 10mg
3	F/81	CPFDL izquierda	4	24/1	Diabetes			Citalopram 20mg, mirtazapina 7.5mg, metformina 850mg.
4	F/67	6 regiones	19	60/48	HAS, Hipotiroidismo	Rivastigmina 27mg (>24 meses)	Memantina 20mg (>24 meses)	Losartan+hidroclorotiazida 100,12.5, levotiroxina 100 mcg
5	F/64	6 regiones	12	24/12	Dislipidemia	Rivastigmina 9.5mg (>24 meses)	Memantina 20mg (24 meses)	Escitalopram 20mg, atorvastatina 10mg
6	F/70	CPFDL izquierda	19	24/12	HAS, Diabetes, Tabaquismo, Dislipidemia	Donepezilo 10mg (6 meses)		Atenolol 50mg, nifedipino 10mg, aspirina 100 mg, sitagliptina-metformina
7	M/74	6 regiones	18	36/2	Tabaquismo			
8	F/82	CPFDL izquierda	9	66/60		Galantamina 16 mg (>24 meses)	Memantina 20mg (24 meses)	
9	F/67	CPFDL izquierda	6	66/36	HAS, Dislipidemia	Donepezilo 5mg (24 meses)	Memantina 20mg (24 meses)	Citalopram 20mg, amolodipino 5mg, hidroclorotiazida 12.5mg, bezafibrato 200mg, pravastatina 20mg, aspirina 100mg
10	M/63	CPFDL izquierda	16	24/36	Tabaquismo	Rivastigmina 27mg (>24 meses)	Memantina 20mg (24 meses)	Escitalopram 10mg
11	M/72	CPFDL izquierda	17	60/60		Rivastigmina 18mg (>24 meses)	Memantina 20mg (24 meses)	Sertralina 50mg
12	F/69	6 regiones	6	48/12		Donepezilo 5mg (12 meses)		Venlafaxina 150mg
13	M/68	6 regiones	17	36/7	HAS, Tabaquismo, Dislipidemia	Rivastigmina 18mg (6 meses)		Escitalopram 10mg, losartan 50mg, atorvastatina 10mg, aspirina 100mg
14	M/79	CPFDL izquierda	16	24/8		Donepezilo 10mg (6 meses)		Escitalopram 10mg, risperidona 1mg
15	F/71	6 regiones	9	36/24		Donepezilo 5mg (12 meses)		Citalopram 20mg
16	M/76	6 regiones	12	36/7		Donepezilo 10mg (6 meses)	Memantina 20mg (6 meses)	Escitalopram 10mg
17	M/72	CPFDL izquierda	6	24/7	HAS	Donepezilo 10mg (6 meses)		Enalapril 10mg, Felodipino 5mg
18	M/76	6 regiones	23	36/30		Rivastigmina 9.5mg (>24 meses)		Escitalopram 10mg
19	F/74	CPFDL izquierda	14	24/12		Donepezilo 10mg (12 meses)		Escitalopram 10mg

TABLA 4. Características sociodemográficas de cada grupo

Variables sociodemográficas	CPFDLi (n=10)		6 regiones (n=9)		Prueba estadística	Significancia
Edad (años), media (DE)	73.30 (6.03)		71 (4.27)		t: 0.948	0.356
Género, n	F=6	M=4	F=5	M=4	X ² =0.38	0.845
Escolaridad (años), n	<10 años=4 >10 años=6		<10 años=3 >10 años=6		X ² =6.96	0.641
Estado civil (con pareja), n	Casados = 9 Viudo = 1		Soltero=2 Casado=5 Viudo= 2		X ² =3.43	0.180
Ocupación, n	Hogar= 4 Desempleados= 2 Jubilados=4		Hogar=2 Desempleados=1 Jubilados=6		X ² =1.35	0.509

TABLA 5. Características clínicas de cada grupo.

Variable clínicas	CPFDLi (n=10)	6 regiones (n=9)	Prueba estadística	Significancia
Inhibidores de acetilcolinesterasa, n	Donepezilo=5	Donepezilo=5	X ² =3.047	0.550
	Rivastigmina=3	Rivastigmina=3	X ² =3.033	0.220
	Galantamina=1	Galantamina=1	X ² = 2.012	0.366
Memantina, n	5	2	X ² =2.28	0.515
Tiempo de evolución de la enfermedad (meses) media (DE)	39.6 (20.23)	37.33 (11.13)	t= .297	0.770
Escala de deterioro global de Reisberg (GDS).	Estadio 2=2	Estadio 2=0	X ² = 2.488	2.88
	Estadio 3= 3	Estadio 3=2		
	Estadio 4= 5	Estadio 4=7		

Comparación de EMTr entre ambas modalidades de tratamiento

Puntuaciones de Mini-mental State Modificado (MMSE-FOLSTEIN).

Para los dos grupos, las puntuaciones fueron similares con una puntuación en la media basal de 19.2 (DStd 3.2) en el grupo de CPFDLi y de 18.7 (1.7) en el grupo de 6 regiones. La puntuación media cambió a 22.9 (DStd 4.4) y 21.2 (DStd 3.1) puntos respectivamente a las 4 semanas de seguimiento.

La comparación de los cambios en la puntuación entre los grupos no reveló diferencias, pero si se observa significancia en el efecto de la EMTr en el tiempo. El efecto del tratamiento con EMTr se mantuvo a las 4 semanas después de haberlo terminado, aunque disminuyó la puntuación en los dos grupos al comparar los resultados de las 15 sesiones con las 4 semanas de seguimiento pero no regreso a la media basal.

En la TABLA 6, se detallan las puntuaciones de cada media y desviación estándar en las 4 mediciones y en las FIGURA 4, se pueden observar los cambios a lo largo del tiempo en la puntuación total.

TABLA 6. Medias y Desviaciones estándar por tiempo, escala MMSE.

Tiempo	Condición	Media	DStd
Basal	CPFDLi	19.2	3.2
	6 Regiones	18.3	1.7
5 Sesiones	CPFDLi	22.0	4.5
	6 Regiones	19.6	2.5
10 Sesiones	CPFDLi	23.6	5.3
	6 Regiones	22.0	3.1
15 Sesiones	CPFDLi	23.6	4.8
	6 Regiones	23.1	2.7
Seguimiento 4 Semanas	CPFDLi	22.9	4.4
	6 Regiones	21.2	3.1

Interacción		Efectos Principales			
Tiempo x Grupo		Tiempo		Grupo	
F	p	F	p	F	p
1.01	0.397	23.25	<0.001	0.81	0.382

Datos presentados como la media y desviación estándar (DStd). *Resultados significativos con ANOVA de medias repetidas, $p < .05$.

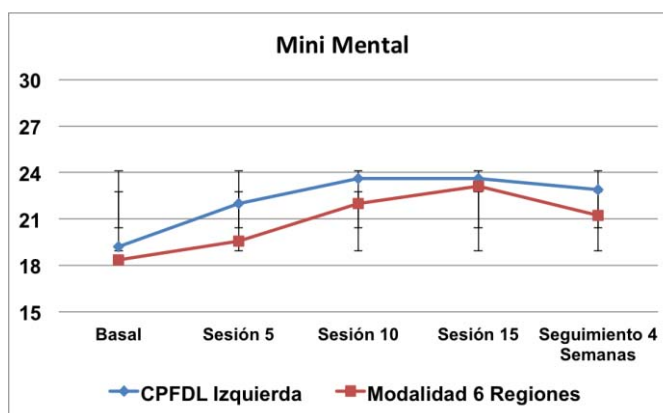


FIGURA 4. Cambios a lo largo del tiempo en la puntuación total del Mini mental.

Puntuaciones de Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog).

Ambos grupos partieron de puntuaciones similares en la escala de ADAS-cog con un total de 31.7 en el grupo de CPFDLi y de 32.7 en el grupo de 6 regiones. La puntuación media cambió a 25.3 y 27.1 puntos respectivamente a las 15 sesiones y en ambas modalidades a 26.5 puntos a las 4 semanas de seguimiento.

La comparación de los cambios en la puntuación de ADAS-cog entre los grupos no reveló diferencias, pero sí se observa significancia en el efecto de la EMTr en el tiempo. El efecto del tratamiento con EMTr se mantuvo a las 4 semanas después de haberlo terminado, logrando mantener una diferencia mayor a 4 puntos con respecto a la medida basal.

En la TABLA 7, podemos detallar las puntuaciones de cada ítem tanto en ADAS-cog total como en sus 11 ítems.

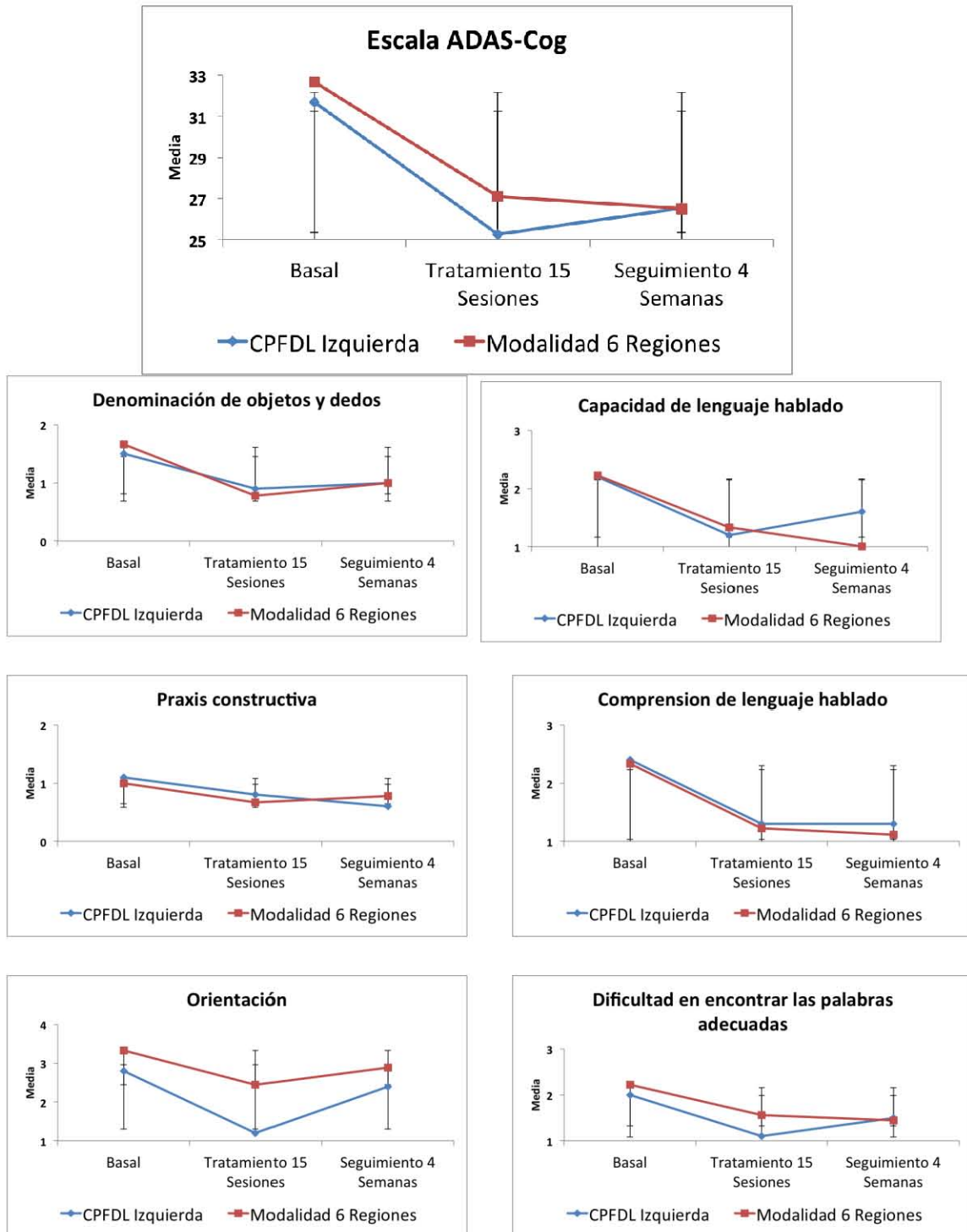
En las FIGURA 5, se pueden observar los cambios a lo largo del tiempo en la puntuación total y los cambios en aquellos ítems en los que se observaron diferencias significativas: denominación de objetos y dedos, praxis constructiva, orientación, capacidad de lenguaje hablado, comprensión de lenguaje hablado y dificultad en encontrar palabras.

TABLA 7. Medias y Desviaciones estándar por tiempo, escala e ítems para ADAS-cog.

Escala/Ítem	Modalidad							Interacción		Efectos Principales			
		Basal		Tratamiento 15 Sesiones		Seguimiento 4 Semanas		Grupo x Tiempo		Tiempo		Grupo	
		Media	DStd	Media	DStd	Media	DStd	F	p	F	p	F	p
Adas-Cog Total	CPFDLi	31.7	11.8	25.3	11.9	26.5	11.6	0.84	0.428	23.25	<0.001	0.04	0.845
	6 Regiones	32.7	7.2	27.1	9.3	26.5	8.4						
Recuerdo De Palabras	CPFDLi	6.6	2.0	6.3	1.6	6.6	1.5	0.14	0.864	1.06	0.356	1.09	0.311
	6 Regiones	7.6	1.3	7.0	2.1	7.3	1.8						
Órdenes	CPFDLi	1.0	1.1	0.9	1.2	0.4	0.5	2.31	0.118	1.75	0.191	0.17	0.687
	6 Regiones	0.7	0.9	0.6	0.5	0.7	0.5						
Denominación de Objetos y Dedos	CPFDLi	1.5	1.1	0.9	0.9	1.0	1.2	0.39	0.662	11.30	<0.001	0.00	0.969
	6 Regiones	1.7	1.0	0.8	0.4	1.0	0.5						
Praxis Constructiva	CPFDLi	1.1	0.6	0.8	0.4	0.6	0.5	0.68	0.508	3.63	<0.039	0.01	0.927
	6 Regiones	1.0	0.5	0.7	0.7	0.8	0.7						
Praxis Ideatoria	CPFDLi	1.0	0.9	0.9	0.6	0.6	0.7	0.14	0.820	2.36	0.123	2.19	0.157
	6 Regiones	1.6	0.9	1.3	1.3	0.9	0.8						
Orientación	CPFDLi	2.8	1.8	1.2	1.2	2.4	1.8	0.57	0.540	5.10	<0.017	1.23	0.283
	6 Regiones	3.3	1.9	2.4	2.2	2.9	1.7						
Reconocimiento de Palabras	CPFDLi	10.0	6.2	10.2	7.4	9.9	7.3	0.33	0.708	0.73	0.481	0.04	0.853
	6 Regiones	9.9	5.4	9.6	6.4	9.0	6.0						
Recuerdo de Instrucciones en la Prueba de Memoria	CPFDLi	0.6	0.7	0.4	0.7	0.6	0.8	1.17	0.322	0.20	0.809	0.25	0.623
	6 Regiones	0.4	0.7	0.6	0.7	0.2	0.4						
Capacidad de Lenguaje Hablado	CPFDLi	2.2	0.8	1.2	0.9	1.6	0.5	3.55	0.041	26.13	<0.001	0.29	0.595
	6 Regiones	2.2	0.7	1.3	0.7	1.0	0.5						
Comprensión de Lenguaje Hablado	CPFDLi	2.4	0.7	1.3	0.8	1.3	0.7	0.15	0.860	54.78	<0.001	0.15	0.704
	6 Regiones	2.3	0.7	1.2	0.7	1.1	0.6						
Dificultad en Encontrar Palabras	CPFDLi	2.0	0.8	1.1	0.6	1.5	0.7	1.12	0.335	11.89	<0.001	0.87	0.365
	6 Regiones	2.2	0.7	1.6	0.5	1.4	0.5						

Datos presentados como la media y desviación estándar (DStd). *Resultados significativos con ANOVA de medias repetidas, $p < .05$

FIGURA 5. Cambios a lo largo del tiempo en la puntuación total del ADAS-cog y los cambios en aquellos ítem en los que se observaron diferencias significativas.



Puntuaciones del Inventario neuropsiquiátrico de Cummings (NPI).

Las puntuaciones medias de NPI disminuyeron, en el grupo de CPFDLi de 33.5 a 11.8 a las 15 sesiones y a 7.5 a las 4 semanas después de haber terminado el tratamiento y en la de 6 regiones de 40 a 11 y a 7.8 a las 4 semanas de seguimiento. La escala también mide el estrés que generan los síntomas conductuales en el cuidador donde también se observó mejoría. La comparación de los cambios en la puntuación de NPI entre los grupos no reveló diferencias pero si se observa significancia en el efecto de la EMTr en el tiempo. El efecto del tratamiento sobre los síntomas conductuales no solo se mantuvo, sino que continuó en la puntuación total. En la TABLA 8 y 9, se detallan las puntuaciones totales y de las distintas subescalas tanto en la frecuencia por gravedad (severidad) de los síntomas en el paciente y el impacto que genera la enfermedad sobre el cuidador (distrés). En la FIGURA 6 y 7, se grafican las puntuaciones totales y subescalas en las que se observaron diferencias significativas tanto en severidad como distrés.

TABLA 8. Medias y Desviaciones estándar por tiempo, escala e ítems para NPI en la subescala frecuencia por gravedad.

Escala/Subescala	Modalidad	Basal		Tratamiento 15 Sesiones		Seguimiento 4 Semanas		Interacción		Efectos Principales			
		Media	DStd	Media	DStd	Media	DStd	Tiempo x Grupo		Tiempo		Grupo	
								F	p	F	p	F	p
Total Frecuencia por Gravedad	CPFDLi	33.5	26.0	11.8	12.1	7.5	8.6						
	6 Regiones	40.0	45.7	11.0	22.7	7.8	15.2	0.28	0.642	17.97	<0.000	0.04	0.836
Ideas Delirantes	CPFDLi	0.5	1.0	0.2	0.6	0.1	0.3						
	6 Regiones	0.9	2.0	0.3	1.0	0.2	0.7	0.36	0.568	5.05	<0.036	0.25	0.626
Alucinaciones	CPFDLi	0.7	1.9	0.1	0.3	0.3	0.9						
	6 Regiones	0.3	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.18	0.692	2.31	0.144	0.49	0.494
Agitación/Agresión	CPFDLi	3.1	4.0	1.6	2.0	0.7	0.9						
	6 Regiones	1.4	2.1	0.7	1.3	0.6	1.1	1.21	0.292	1.21	0.018	1.17	0.294
Depresión	CPFDLi	6.1	5.0	1.2	1.9	1.0	1.5						
	6 Regiones	5.3	5.4	0.8	1.3	1.8	3.9	0.33	0.643	13.73	<0.000	0.01	0.906
Ansiedad	CPFDLi	4.3	4.0	0.8	1.3	0.5	0.7						
	6 Regiones	3.8	4.9	1.1	3.0	0.8	2.0	0.21	0.690	13.16	<0.001	0.00	0.984
Apatía/Indiferencia	CPFDLi	6.4	5.4	1.4	2.0	0.8	1.3						
	6 Regiones	6.8	5.2	1.4	3.0	1.6	2.9	0.07	0.842	20.25	<0.000	0.10	0.757
Desinhibición	CPFDLi	2.0	3.8	0.8	1.9	0.2	0.4						
	6 Regiones	1.9	3.9	0.0	0.0	0.1	0.3	0.16	0.731	3.60	0.068	0.23	0.635
Irritabilidad/Labilidad	CPFDLi	2.8	3.6	1.5	2.0	1.0	1.2						
	6 Regiones	1.6	2.7	1.7	3.9	1.1	3.0	0.64	0.453	1.27	0.281	0.10	0.758
Conducta Motora Aberrante	CPFDLi	2.5	4.4	2.1	3.8	1.6	3.9						
	6 Regiones	2.3	4.2	0.3	1.0	0.4	1.0	0.89	0.369	3.10	0.092	0.54	0.472
Sueño	CPFDLi	1.7	2.5	0.8	1.9	0.5	1.3						
	6 Regiones	3.6	4.9	2.0	4.0	1.0	3.0	0.55	0.536	4.36	<0.032	0.93	0.348
Apetito/Alimentación	CPFDLi	3.4	4.2	1.3	3.8	0.8	2.5						
	6 Regiones	4.9	4.5	0.7	1.1	0.1	0.3	0.98	0.382	10.13	<0.000	0.00	0.958

Datos presentados como la media y desviación estándar (DStd). *Resultados significativos con ANOVA de medias repetidas, $p < .05$.

TABLA 9. Medias y Desviaciones estándar por tiempo, escala e ítems para NPI en la subescala distrés.

Escala/Subescala	Modalidad							Interacción		Efectos Principales			
		Basal		Tratamiento 15 Sesiones		Seguimiento 4 Semanas		Tiempo x Grupo		Tiempo		Grupo	
		Media	DStd	Media	DStd	Media	DStd	F	p	F	p	F	p
Total Distrés	CPFDLi	22.3	12.5	10.9	9.3	8.6	9.5	0.14	0.838	20.57	<0.000	0.54	0.474
	6 Regiones	20.7	11.4	6.9	7.3	6.4	7.4						
Ideas Delirantes	CPFDLi	0.9	1.7	0.4	1.3	0.2	0.6	0.25	0.653	5.03	<0.032	0.00	0.971
	6 Regiones	1.1	2.0	0.2	0.7	0.2	0.7						
Alucinaciones	CPFDLi	0.7	1.6	0.2	0.6	0.4	1.3	1.27	0.751	1.27	0.110	0.65	0.432
	6 Regiones	0.3	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0						
Agitación/Agresión	CPFDLi	2.7	2.1	2.0	1.7	1.6	1.9	0.03	0.954	4.26	<0.030	1.87	0.189
	6 Regiones	1.9	1.9	1.0	1.6	0.7	1.4						
Depresión	CPFDLi	3.3	1.9	1.3	1.4	1.0	1.3	0.80	0.453	12.55	<0.000	0.00	0.971
	6 Regiones	3.0	2.1	1.0	1.6	1.7	1.9						
Ansiedad	CPFDLi	3.4	1.6	1.0	1.4	0.9	1.4	0.89	0.409	15.44	<0.000	0.94	0.345
	6 Regiones	2.2	2.1	0.8	1.6	0.7	1.4						
Apatía/Indiferencia	CPFDLi	3.5	1.5	1.3	1.5	1.0	1.4	0.84	0.435	18.17	<0.000	0.09	0.773
	6 Regiones	3.0	1.7	0.9	1.5	1.4	1.5						
Desinhibición	CPFDLi	1.4	2.0	0.7	1.3	0.4	0.8	1.06	0.329	10.70	<0.003	0.34	0.565
	6 Regiones	1.6	1.7	0.0	0.0	0.1	0.3						
Irritabilidad/Labilidad	CPFDLi	2.4	2.0	1.8	1.5	1.4	1.5	0.04	0.933	2.49	0.111	2.19	0.157
	6 Regiones	1.4	1.8	0.9	1.5	0.7	1.4						
Conducta Motora Aberrante	CPFDLi	1.4	2.1	1.2	1.8	0.6	1.3	1.27	0.285	4.97	<0.029	0.58	0.455
	6 Regiones	1.2	1.9	0.2	0.7	0.3	0.7						
Sueño	CPFDLi	1.4	1.6	0.6	1.0	0.5	1.3	0.37	0.637	5.71	<0.014	0.32	0.577
	6 Regiones	2.0	1.8	0.9	1.5	0.4	1.3						
Apetito/Alimentación	CPFDLi	1.8	2.0	0.6	1.6	0.3	0.9	0.48	0.614	10.63	<0.000	0.34	0.569
	6 Regiones	2.6	2.0	0.8	1.4	0.2	0.7						

Datos presentados como la media y desviación estándar (DStd). *Resultados significativos con ANOVA de medias repetidas, $p < .05$.

FIGURA 6. Cambios a lo largo del tiempo en la puntuación total del NPI frecuencia por gravedad de los síntomas (severidad) y los cambios en aquellos ítem en los que se observaron diferencias significativas.

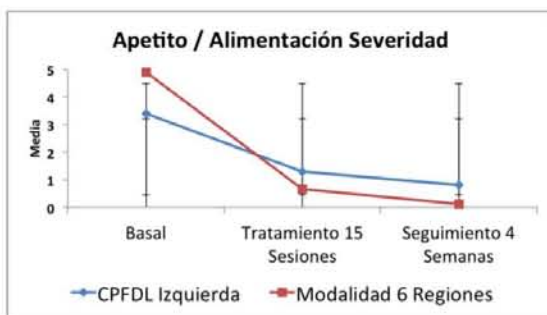
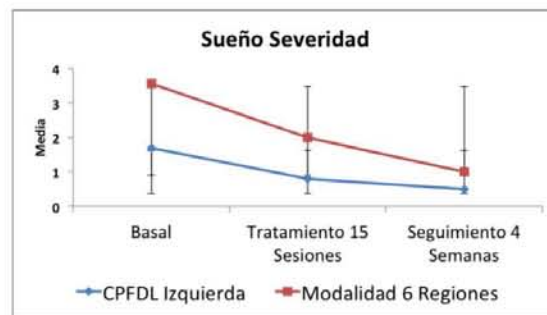
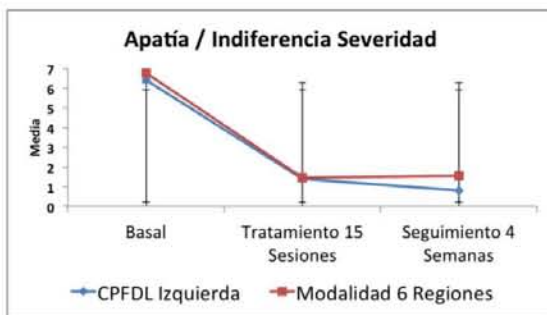
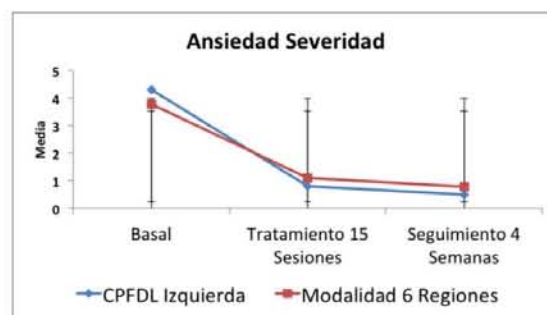
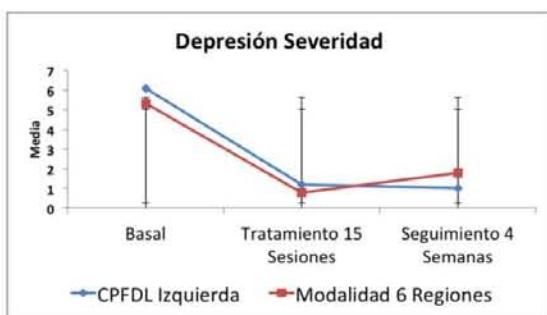
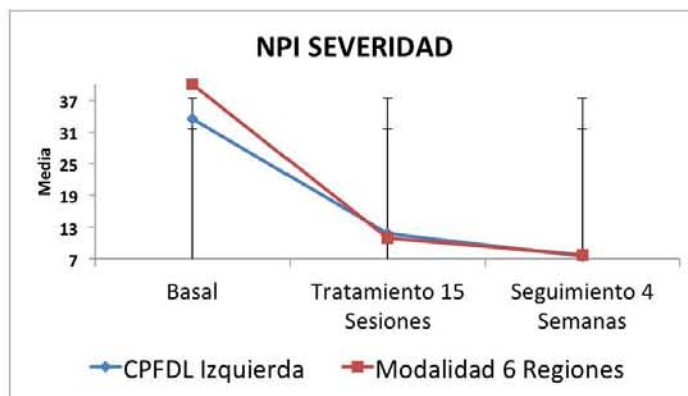
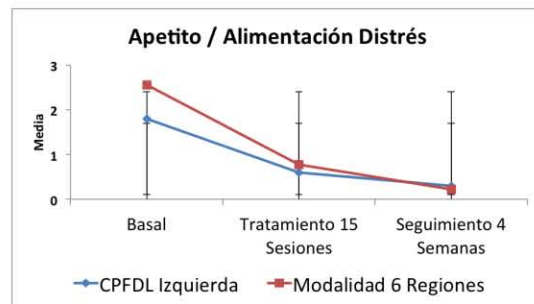
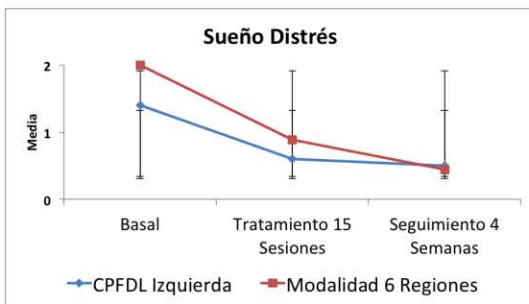
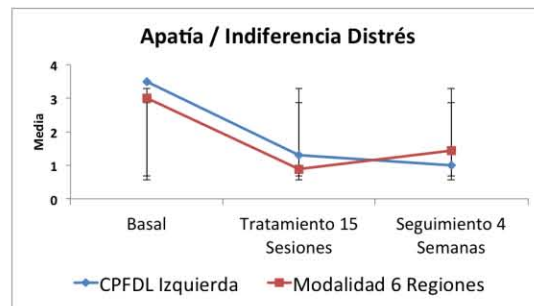
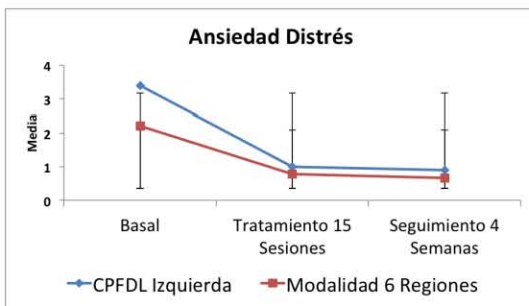
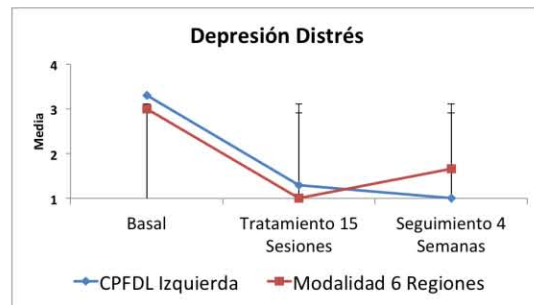
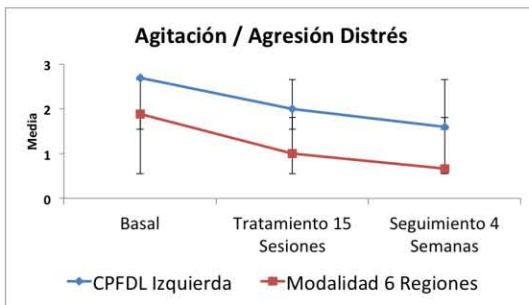
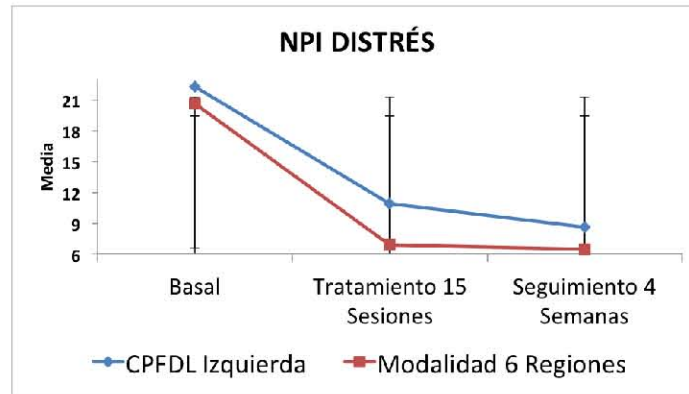


FIGURA7. Cambios a lo largo del tiempo en la puntuación total del NPI distrés y los cambios en aquellos ítem en los que se observaron diferencias significativas



Puntuaciones de la Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage (GDS-Y).

Las puntuaciones medias en el GDS-Y disminuyeron y el efecto se mantuvo a las 4 semanas después de haber terminado el tratamiento. La comparación de los cambios en la puntuación de GDS entre los grupos no reveló diferencias significativas (TABLA10 y FIGURA 8).

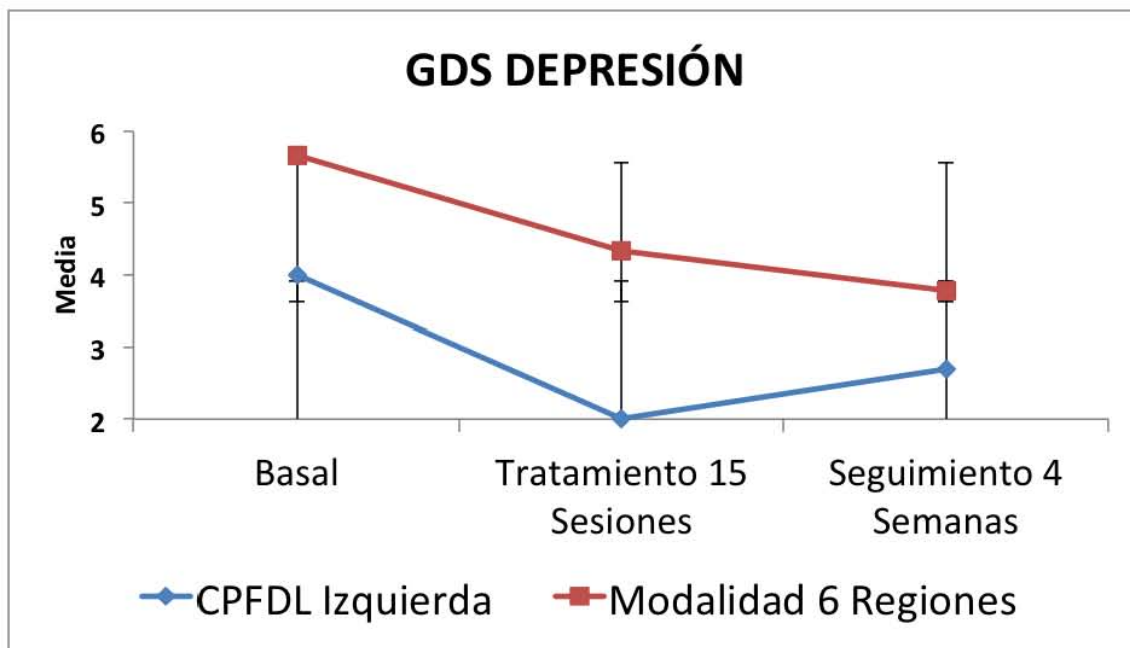
TABLA 10. Medias, desviaciones estándar y resultado del ANOVA de medidas repetidas obtenido en las evaluaciones basal, a las 15 sesiones y 4 semanas después del tratamiento en la puntuación total de la escala GDS-Y.

Modalidad	Basal		Tratamiento 15 Sesiones		Seguimiento 4 Semanas	
	M edia	DS td	M edia	DS td	M edia	DS td
CPFDLi	4.0	3.2	2.0	1.8	2.7	2.8
6 Regiones	5.7	4.7	4.3	3.7	3.8	3.8

Interacción		Efectos Principales			
Tiempo x Grupo		Tiempo		Grupo	
F	p	F	p	F	p
0.26	0.674	2.32	0.137	2.02	0.174

Datos presentados como la media y desviación estándar (DStd). *Resultados significativos con ANOVA de medias repetidas, $p < .05$.

FIGURA 8. Cambios a lo largo del tiempo en la puntuación total del GDS depresión Geruátrica de Yesavage y los cambios en aquellos ítem en los que se observaron diferencias significativas.



Puntuaciones de la escala IDDD (Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia. Modificada).

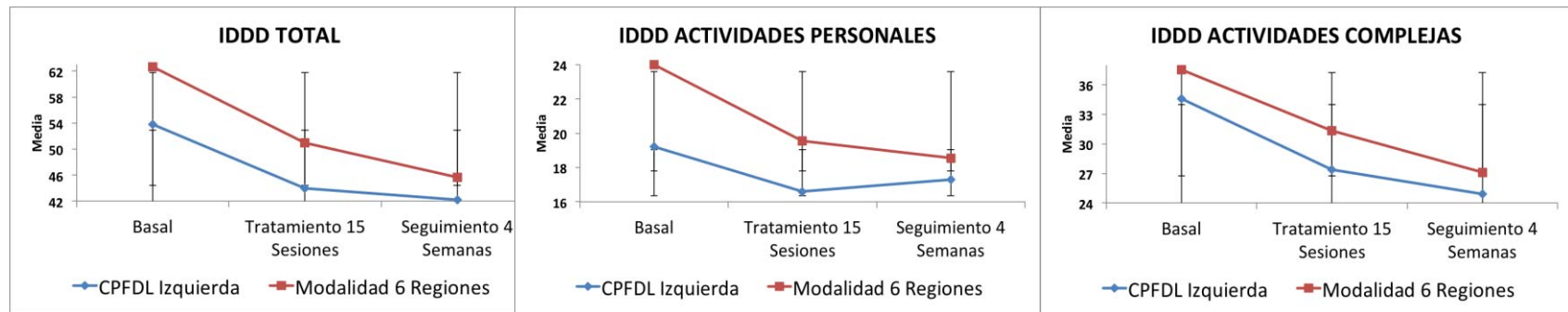
Las puntuaciones promedio de IDDD en la escala disminuyeron en ambos grupos de manera significativa. La comparación de los cambios en las puntuaciones entre grupos no reveló diferencias, pero si se observa significancia en el efecto de la EMTr en el tiempo en ambos. En la TABLA 11 se detallan las puntuaciones tanto en IDDD total como dos subescalas (cuidado personal y actividades complejas) así como los cambios a lo largo del tiempo en la puntuación total y los cambios en las subescalas y en la FIGURA 9 a gráfica que muestra dichos resultados.

TABLA 11. Medias, desviaciones estándar y resultado del ANOVA de medidas repetidas obtenido en las evaluaciones basal, a las 15 sesiones y 4 semanas después del tratamiento en la puntuación total de la escala IDDD

Escala/Subescala	Modalidad							Interacción		Efectos Principales			
		Basal		Tratamiento 15 Sesiones		Seguimiento 4 Semanas		Tiempo x Grupo		Tiempo		Grupo	
		Medi a	DStd	Medi a	DStd	Medi a	DStd	F	p	F	p	F	p
IDDD Total	CPFDLi	53.8	12.0	44.0	10.4	42.2	7.1	0.98	0.353	28.74	<0.000	2.16	0.160
	6 Regiones	62.7	14.3	51.0	10.7	45.7	8.9						
IDDD Cuidado Personal	CPFDLi	19.2	5.2	16.6	1.3	17.3	3.8	1.98	0.167	10.87	<0.001	2.68	0.120
	6 Regiones	24.0	7.4	19.6	4.3	18.6	3.4						
IDDD Actividades Complejas	CPFDLi	34.6	8.9	27.4	9.7	24.9	6.9	0.18	0.803	25.62	<0.000	0.92	0.351
	6 Regiones	37.6	6.4	31.3	7.5	27.1	6.4						

Datos presentados como la media y desviación estándar (DStd). *Resultados significativos con ANOVA de medias repetidas, $p < .05$.

FIGURA 9. Cambios a lo largo del tiempo en la puntuación total del IDDD.



Puntuaciones de la escala de Impresión Clínica Global (Clinical Global Impression, CGI).

Las puntuaciones promedio de CGI-SI (gravedad de la enfermedad, basándose en la experiencia clínica del evaluador) obtenidas mejoraron en ambos grupos sin observar diferencias entre ellos. Si se observa significancia en el efecto de la EMTr en el tiempo en ambos grupos, considerándose una mejoría global al evaluarla con CGI-GI de manera paralela al CGI-SI. En la TABLA 12 y FIGURA 10 se detallan cambios.

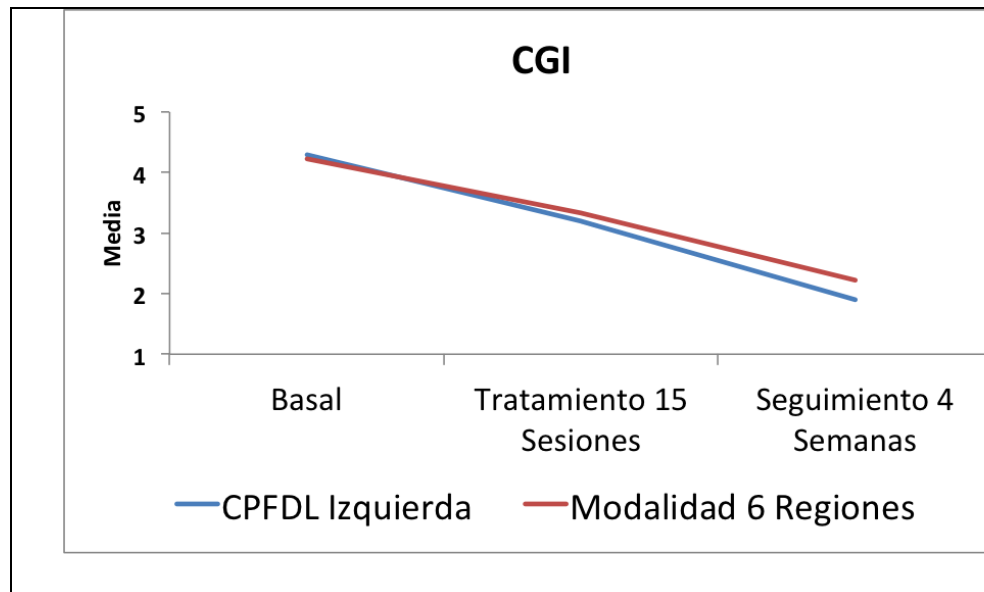
TABLA 12. Medias, desviaciones estándar y resultado del ANOVA de medidas repetidas obtenido en las evaluaciones basal, a las 15 sesiones y 4 semanas después del tratamiento en la puntuación total de la escala IDDD.

Modalidad	Basal		Tratamiento 15 Sesiones		Seguimiento 4 Semanas	
	M edia	DS td	M edia	DS td	M edia	DS td
CPFDLi	4.3	0.5	3.2	0.8	1.9	0.6
6 Regiones	4.2	0.8	3.3	0.5	2.2	0.7

Interacción		Efectos Principales			
Tiempo x Grupo		Tiempo		Grupo	
F	p	F	p	F	p
0.58	0.522	70.70	<0.000	0.36	0.557

Datos presentados como la media y desviación estándar (DStd). *Resultados significativos con ANOVA de medias repetidas, $p < .05$.

FIGURA 10. Cambios a lo largo del tiempo en la puntuación total del CGI.



Efectos adversos

Durante la aplicación de la EMTr únicamente se reportó cefalea leve asociada al tratamiento, la cual fueron transitoria y no fue necesario realizar ninguna intervención.

12. Discusión

En el presente estudio se buscó la selección de los participantes con características homogéneas que permitieran garantizar la comparabilidad de las dos maniobras utilizadas, buscando resultados en la función cognitiva, conducta, funcionalidad, impresión clínica global, cambios en la severidad de la enfermedad, adherencia al tratamiento y seguridad al tomar en cuenta la presencia de eventos adversos. Se considera respuesta al tratamiento cuando: 1) hay una mejoría de 4 puntos en la Escala de ADAS-cog (cognición); 2) ha mejorado o permanece igual la impresión clínica global y 3) ha mejorado o permanece igual la funcionalidad (“Rosen WG, Mohs RC , Davis KL. A new rating scale for Alzheimer’s disease.” 1984) (Ballard et al., 2011).

La muestra de pacientes analizados en este proyecto puede considerarse representativa de la población a estudiar. Con respecto a la edad, se sabe que es un factor de riesgo no modificable y que tiene una influencia directa en la progresión de la enfermedad por lo que se seleccionaron pacientes que fueran mayores de 60 años y menores de 85 años, logrando una media de edad de 72 años. Los años de estudio también son relevantes para una muestra representativa de la población con EA, en cuanto a la reserva cognitiva y respuesta a tratamiento. Quienes tienen menos años de educación tienen mayor riesgo de desarrollar EA de acuerdo a la hipótesis de reserva cognitiva por lo que se consiguió que los pacientes contaran con el número de años de estudio básicos. La compañía en pareja o de familia garantiza una mayor adherencia al tratamiento y un ambiente de mayor seguridad para el paciente, todos los pacientes que ingresaron al estudio contaban con ello. En cuanto a la ocupación previa a la enfermedad, ya todos la habían abandonado; solo el 15% de la muestra había perdido su empleo y los hacía dependientes económicamente de su familia, esto habla de la posibilidad de contar con recursos para poder lograr la adherencia al tratamiento del total de la población que se estudió.

Dentro de la muestra, se integraron dos participantes que no habían iniciado el tratamiento y una más que se encontraba en dosis subterapéuticas debido a la intolerancia de los efectos adversos, considerando de esta manera la utilidad de la EMTr en pacientes

que presentan intolerancia a fármacos para el tratamiento de la EA (Clement, Lon, Loy, & Schneider, 2006) .

La función cognitiva fue evaluada con ADAS-cog y MMSE ya que ambas son utilizadas comúnmente en los ensayos clínicos, tanto para clasificar a los pacientes como para determinar la inclusión a los mismos, así como para detectar y controlar la progresión de la demencia, esto a pesar de conocer sus limitaciones psicométricas y específicamente en el MMSE por su sesgo de aprendizaje significativo (Hanaan Bing-Canar, Michael L. Alosco, Eric G. Steinberg, Brett Martin, Christine Chaisson, Neil Kowall, Yorghos Tripodis, 2016).

A las 15 sesiones, los pacientes tratados con EMTr tuvieron cambios de (+/-5 puntos) en el ADAS-cog en ambas modalidades, el efecto se mantuvo a las 4 semanas de haber terminado el tratamiento en las puntuaciones totales así como en los ítems denominación de objetos y dedos, praxis constructiva, capacidad de lenguaje hablado, comprensión de lenguaje hablado y dificultad en encontrar palabras, en consecuencia, mientras un cambio en el ADAS-cog de 4 puntos o más podría ayudar a discriminar los efectos del tratamiento debemos ser cautelosos al interpretar los resultados totales, ya que en este estudio, es relevante mencionar que tres de los ítems en los que se observa mejoría tienen que ver con la impresión del evaluador en cuanto al desempeño de la prueba, por lo que se debe considerar que el analizar y sumar los ítems, mejora el puntaje total. La misma escala utilizada en ensayos con memantina, ha demostrado que hay beneficios significativos desde la semana 12 en las puntuaciones totales y en los ítems de recuerdo de instrucciones, orientación, comprensión y recuerdo de las instrucciones de la prueba de memoria (Mecocci P, Hefting N, n.d.). Los resultados de ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo demuestran que el tratamiento durante 6 meses con donepezilo, galantamina o rivastigmina en la dosis recomendada para personas con demencia leve, moderada o severa debido a la EA produjo mejoras en la función cognitiva en promedio 2.37 puntos (Birks, 2006). Los puntajes resultates en el ADAS-Cog, son equiparables a los encontrados en otros ensayos realizados en Israel, en los que se aplicó EMTr y rehabilitación cognitiva al estimular a 20 Hz las seis áreas que hemos incluido en uno de los grupos que comparamos en este ensayo (Bentwich et al., 2011) (Rabey et al., 2013). Otro

ensayo también con rehabilitación cognitiva y EMTr realizado en Corea, en el que también se incluyeron las seis áreas y se estimulo a 10 Hz, también también consiguió una respuesta similar a la de este ensayo en la puntuación total del ADAS-Cog, sin embargo ellos si obtuvieron diferencias significativas en los ítems que no son el resultado de la interpretación del evaluador (Lee, Choi, Oh, Sohn, & Lee, 2016). Otro estudio realizado China, en el que estimularon la CPFDL a 20 Hz también obtuvieron un buen rendimiento en el ADAS-Cog el cual incrementó su puntaje (Wu et al., 2016). Es relevante mencionar que un estudio en el que evaluaron con ADAS-cog las medidas de significado clínico tras la medicación con donepezilo, concluyeron que el ADAS-cog no captura todos los efectos clínicamente importantes (Rockwood, Fay, Gorman, Carver, & Graham, 2007).

Los resultados con el MMSE son similares a los reportados en otros estudios (Bentwich et al., 2011) (Lee et al., 2016). En un reporte de caso, se evaluó al paciente con MMSE y mostró mejoría en el rendimiento general de esta prueba tras la aplicación de una sesión de EMTr a altas frecuencias (Haffen et al., 2012).

Los beneficios del tratamiento con EMTr, también se observaron en las medidas de funcionalidad y conducta. Hay menos datos sobre las medidas de alteraciones conductuales y actividades de la vida diaria, pero hay evidencia de beneficio del tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa y memantina. En este estudio, se evaluaron las alteraciones conductuales y psicológicas con el inventario neuropsiquiátrico de Cummings (NPI) el cual se divide en dos subescalas mostrando mejoría en ambas (severidad de los síntomas y el distrés que genera en el cuidador). Se trata de un instrumento que sólo brinda información de los síntomas no cognitivos más frecuentes y de mayor distrés para el cuidador del paciente con demencia. Al identificar la existencia de síntomas actuales y su gravedad resulta adecuado para la valoración de respuesta terapéutica a psicofármacos. Se ha reportado este hallazgo en un estudio en el que se evaluó la conducta al comparar la eficacia de EMTr a alta frecuencia combinada con risperidona y concluyeron que era eficaz para pacientes con EA, sin embargo la medición se realizó con una escala distinta (Wu et al., 2015). Al disminuir los problemas de conducta se reduce el estrés en los cuidadores, indicando que posiblemente el paciente pueda mejorar en aspectos más sutiles de adaptación que el cuidador percibe y que probablemente no sean detectados por los

ítems clínicos directos, siendo éstos predictores de la funcionalidad o incluso del declive cognitivo.

La depresión en la demencia es un tema de radical importancia ya que puede ser un pródromo de la demencia o presentarse ya una vez establecida la EA lo que entorpece la evolución de la enfermedad. La EMTr está aprobada desde el 2008 por la FDA para tratar la depresión resistente a tratamiento (Derstine, T., Lanocha, K., Wahlstrom, C. & Hutton, 2010).^[1] En nuestro estudio, se tomó en cuenta la depresión, sin embargo, la escala utilizada es apropiada para medir síntomas depresivos en adultos mayores, pero no se diseñó de forma específica para la población de pacientes con deterioro cognitivo o demencia. Sin embargo representó una forma de evaluar el cambio en los síntomas depresivos en conjunto con la subescala de depresión del NPI y en ambas mediciones los resultados fueron favoreedores.

El concepto de funcionalidad, cubre un amplio territorio, incluídas las actividades básicas de la vida diaria, actividades instrumentadas y actividades complejas así como el funcionamiento interpersonal. En nuestro estudio, las puntuaciones del IDDD reflejaron medidas de cambio de como los pacientes presentan deterioro en la funcionalidad global, medida que se encuentra estrechamente relacionada con el diagnóstico de demencia al compararlo con su funcionalidad previa en actividades personales y complejas. Es esperado que al mejorar la cognición y la conducta, los pacientes mostraron mejoría en la funcionalidad tanto en actividades personales como en actividades complejas que son las subescalas en las que se divide la escala utilizada. Aunque podemos mencionar que se presentó mejoría en la funcionalidad en ambos grupos de tratamiento con esta escala, aún no existe la forma adecuada de medirla de acuerdo a los criterios de declive funcional mencionados en el DSM 5 y en los criterios de la NIA-AA para la enfermedad de Alzheimer. La mejora en la funcionalidad, específicamente en las actividades de la vida diaria ha sido reportada en el estudio realizado por Mohamed y colaboradores al comparar la eficacia de estimular a altas y bajas frecuencias (Ahmed et al., 2012).

La impresión clínica global evaluada con la escala CGI, permite identificar de acuerdo a la descripción del paciente el cambio experimentado, evaluando la gravedad del cuadro

clínico y la mejoría del mismo cuando se realiza una intervención terapéutica, de esta manera se observa un cambio hacia la mejoría experimentado por el paciente y también por sus cuidadores, estos hallazgos han sido reportados en otros estudios con EMTr en EA (Bentwich et al., 2011) (Rabey et al., 2013) (Lee et al., 2016).

El porcentaje de pacientes que abandonan los ensayos con medicamentos es del 29%, en este estudio se logró que todos los que ingresaron llegaran a la fase final lo que podría atribuirse a lo bien tolerada que es la EMTr, como se ha mencionado en otros estudios realizados con EMTr, por mencionar en el de Ahmed et al, 2011 en el que ningún paciente reportó efectos adversos. Sin embargo la muestra propuesta no fue alcanzada considerando como una de las limitaciones el ser una técnica novedosa y el esfuerzo que implica completar el tratamiento los pacientes y familiares no aceptan ingresar al estudio.

En los estudios con EMTr para EA, se utilizan frecuencias más altas a las utilizadas en el nuestro, de 10 o 20 Hz e incluso un ensayo en el que se comparan frecuencias altas 20Hz y bajas 1Hz encontrando que el efecto permanecía más tiempo con las frecuencias altas (Ahmed et al., 2012). Para este estudio se consideró estimular a una frecuencias de 5Hz ya que estudios han demostrado tener eficacia para el tratamiento de un episodio depresivo en pacientes con trastornos del ánimo, por otro lado reduce el riesgo de inducción de convulsiones y disminuye el efecto adverso más frecuentemente reportado que es la cefalea, minimizando así el riesgo y las molestias para el paciente en tratamiento con EMTr, logrando igualar respuestas como se ha mencionado previamente.

13. Limitaciones

Cuando se busca implementar una intervención para evitar la progresión de una enfermedad, se deben reclutar sujetos con evidencia de encontrarse en fases tempranas de la enfermedad bajo estudio y no incluir a aquellos que están en riesgo de sufrirla, ante esto se planteó un diseño que permita comparar dos modalidades de tratamiento que han mostrado efectividad sin la evidencia suficiente, sumado a que la EMTr implica costos relacionados con el traslado diariamente al centro de atención durante la fase del tratamiento, así como el tiempo que implicaba y que por las características de los pacientes en estudio debían venir

siempre acompañados lo que representa un costo económico, en tiempo y recursos para los pacientes y sus familiares. Por otro lado se puede también justificar si el tratamiento con EMTr en distintas modalidades es suficientemente efectivo para planear un estudio adicional en el que se pueda comparar con un grupo con una maniobra simulada (SHAM).

Los mecanismos neurofisiológicos que conducen a los efectos provechosos de la EMTr no se comprenden completamente, por lo que se ha propuesto como mecanismo subyacente un procesamiento más eficiente debido a la modulación directa de las áreas o redes corticales al reajustar los patrones patológicos cerebrales e inducir nuevos patrones de actividad con mejor desempeño dentro de las redes afectadas, por lo que en relación con la ausencia de diferencias entre los grupos, ambas modalidades de estimulación incluyen a la CPFDLi, quizá esta región participe indirectamente a partir de interconexiones y relevos neuronales con más estructuras cerebrales relacionadas con la mejoría cognitiva y síntomas conductuales, por lo tanto no se detecte la diferencia con la muestra empleada, considerando de esta manera que los hallazgos sugieren que la EMTr podría facilitar los procesos cognitivos dependientes de la CPFDLi como lo menciona Haffet en el reporte de caso; sumado a la posibilidad de que el estudio tiene un tamaño de muestra relativamente pequeña por lo que la falta de encontrar diferencias significativas entre los grupos puede deberse a errores de tipo II (Haffen et al., 2012) (Thut & Miniussi, 2009).

Sólo se evaluó el resultado del tratamiento a las 4 semanas de haber terminado las 15 sesiones de tratamiento con EMTr. Se necesitan estudios de seguimiento para determinar cuánto tiempo se manifiesta el efecto del tratamiento, cuánto tiempo persiste el efecto del tratamiento después de la terminación de la intervención de EMTr, si el efecto será mayor si la EMTr se prolonga a más sesiones, si EMTr puede o no reemplazar la medicación en individuos que no toleran la medicación y el intervalo y la intensidad apropiados de las sesiones de mantenimiento con EMTr para sostener el efecto positivo. Se necesitarán estudios adicionales para probar el efecto cuando se utiliza EMTr a diferentes frecuencias y cuando se aplica en diferentes lugares. Y así poder identificar los parámetros que se pueden utilizar para adaptar los tratamientos de EMTr a pacientes específicos.

Estos resultados deben ser interpretados cuidadosamente al tratarse de un estudio comparativo entre modalidades de EMTr y no podemos hacer inferencia total sobre si estos cambios son debidos al tratamiento, ya que se requiere de estudios controlados con placebo, aún así, estos datos pueden ayudar en una mejor comprensión y conocimiento en la localización, frecuencia, pulsos y número de sesiones utilizadas para tratar la EA leve a moderada. Tampoco contradice que la respuesta a nivel de los dos grupos, tenga un efecto que favorece el uso de la EMTr en comparación con el placebo y otros tratamientos en personas con EA ni apoya la opinión de que estos efectos carecen de sentido.

También se plantea la posibilidad de plantear estudios con mejores diseños metodológicos y experimentales que permitan evaluar distintos parámetros de EMTr. Sería ideal incluir baterías de evaluación cognitiva, conductuales y de funcionalidad a través de tareas que ofrezcan mayor sensibilidad al cambio en los diferentes dominios a estudiar, y considerar lo trascendente de agregar una medida neurofisiológica de cambio además de realizar estudios con un seguimiento más a largo plazo.

14. Conclusiones

Los resultados presentados en este estudio sugieren el potencial terapéutico de la EMTr en pacientes con EA leve a moderada, observado en los efectos que benefician dominios cognitivos afectados por la EA y que conducen a un mejor rendimiento en actividades personales y complejas de la vida diaria así como en los síntomas psicológicos y conductuales. El tratamiento con EMTr reduce significativamente el deterioro tanto en el ADAS-cog de manera equiparable con los tratamientos actualmente aprobados en la muestra estudiada. Los beneficios específicos de la EMTr pueden traducirse en beneficios diarios para los pacientes en sus actividades diarias sobre la capacidad de comunicarse con el cuidador y la conducta asociada a la enfermedad. Es necesario realizar estudios controlados y con mayor número de participantes para tener datos más claros. Se plantea con estos resultados diseñar nuevas estrategias de tratamiento y rehabilitación.

15. Referencias bibliográficas

- Ahmed, M. A., Darwish, E. S., Khedr, E. M., El Serogy, Y. M., & Ali, A. M. (2012). Effects of low versus high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer's dementia. *Journal of Neurology*, 259(1), 83–92. <http://doi.org/10.1007/s00415-011-6128-4>
- Alzheimer's Association. (2015). 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 11(3), 332–84. <http://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.02.003>
- Alzheimer's Association. (2010). Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Association*, 1–74. <http://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.02.001>
- An introduction to BPSD The IPA Complete Guides to. (2012).
- Anand, R., Gill, K. D., & Mahdi, A. A. (2014). Therapeutics of Alzheimer's disease: Past, present and future. *Neuropharmacology*, 76(PART A), 27–50. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.07.004>
- Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D., & Jones, E. (2011). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 377(9770), 1019–1031. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61349-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61349-9)
- Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2011). The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology*, 10(9), 819–828. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70072-2](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70072-2)
- Beaudreau, S. A., Kaci Fairchild, J., Spira, A. P., Lazzeroni, L. C., & O'Hara, R. (2013). Neuropsychiatric symptoms, apolipoprotein e gene, and risk of progression to cognitive impairment, no dementia and dementia: The Aging, Demographics, and Memory Study (ADAMS). *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(7), 672–680. <http://doi.org/10.1002/gps.3868>
- Bentwich, J., Dobronevsky, E., Aichenbaum, S., Shorer, R., Peretz, R., Khaigrekht, M., ... Rabey, J. M. (2011). Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 118(3), 463–471. <http://doi.org/10.1007/s00702-010-0578-1>
- Birks, J. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1). <http://doi.org/10.1002/14651858.CD005593.www.cochranelibrary.com>
- Birks J., H. R. (2009). Donepezil for dementia due to Alzheimer ' s disease. *The Cochrane Library*, (1), 1–3. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD001190.pub2.Copyright>

- Brem, A.-K., Schilberg, L., Freitas, C., Atkinson, N., Seligson, E., & Pascual-Leone, A. (2013). Effects of cognitive training and rTMS in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 9(4, Supplement), P664. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.1367>
- Burke WJ, Rodney LN, R. W. (1983). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Psychiatry Research*, 17, 17–37.
- Cabeza, R. (2008). Role of parietal regions in episodic memory retrieval: The dual attentional processes hypothesis. *Neuropsychologia*, 46(7), 1813–1827. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.03.019>
- Chemerinski, E., Petracca, G., Sabe, L., Kremer, J., & Starkstein, S. E. (2001). The Specificity of Depressive Symptoms in Patients With Alzheimer's Disease. *American Journal of Psychiatry*. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.1.68>
- Chen, J. H., Lin, K. P., & Chen, Y. C. (2009). Risk factors for dementia. *Journal of the Formosan Medical Association*, 108(10), 754–764. [http://doi.org/10.1016/S0929-6646\(09\)60402-2](http://doi.org/10.1016/S0929-6646(09)60402-2)
- Clement, L., Lon, S., Loy, C., & Schneider, L. (2006). Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD001747.pub3>
- COHEN, J. (1988). *Cohen, 1988 (Statistical Power, 273-406).pdf*. (P. LEA. LAWRENCE ERLAUB ASSOCIATES, Ed.) (SECOND EDI). HILLSDALE, NEW JERSEY.
- Cotelli, M., Calabria, M., Manenti, R., Rosini, S., Zanetti, O., Cappa, S. F., & Miniussi, C. (2011). Improved language performance in Alzheimer disease following brain stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 82(7), 794–797. <http://doi.org/10.1136/jnnp.2009.197848>
- Cotelli, M., Manenti, R., Cappa, S. F., Geroldi, C., Zanetti, O., Rossini, P. M., & Miniussi, C. (2006). Effect of transcranial magnetic stimulation on action naming in patients with Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 63(11), 1602–1604. <http://doi.org/10.1001/archneur.63.11.1602>
- Cotelli, M., Manenti, R., Cappa, S. F., Zanetti, O., & Miniussi, C. (2008). Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline. *European Journal of Neurology*, 15(12), 1286–1292. <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02202.x>
- Derstine, T., Lanocha, K., Wahlstrom, C. & Hutton, T. M. (2010). Transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: a pragmatic approach to implementing TMS in a clinical practice. *Ann Clin Psychiatry*, 22, S4–11.
- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., ... Working, I. (2016). *Preclinical Alzheimer's disease : Definition , natural history , and diagnostic criteria* (Vol. 12). <http://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>

- Edmund S. Higgins, M. S. G. (2008). *Brain Stimulation Therapies for the Clinician*.
- Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2013). *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Depressive Disorders A Practical Guide*.
- Fitzpatrick, A. L., Kuller, L. H., Lopez, O. L., Kawas, C. H., & Jagust, W. (2005). Survival following dementia onset: Alzheimer's disease and vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 229–230, 43–49. <http://doi.org/10.1016/j.jns.2004.11.022>
- Folstein, M. F. (1974). "MINI-MENTAL STATE" . A PRACTICAL METHOD FOR GRADING THE COGNITIVE STATE OF PATIENTS FOR THE CLINICIAN. *Psychiatry Research*, 12, 189–198.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. [http://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](http://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Fonseca, L. M., Navatta, A. C. R., Bottino, C. M. C., & Miotto, E. C. (2015). Cognitive Rehabilitation of Dementia in Adults with Down Syndrome: A Review of Non-Pharmacological Interventions. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 5(3), 330–340. <http://doi.org/10.1159/000438858>
- Franco-Marina, F., García-González, J. J., Wagner-Echeagaray, F., Gallo, J., Ugalde, O., Sánchez-García, S., ... García-Peña, C. (2010). The Mini-mental State Examination revisited: ceiling and floor effects after score adjustment for educational level in an aging Mexican population. *International Psychogeriatrics C International Psychogeriatric Association*, 22(1), 72–81. <http://doi.org/10.1017/S1041610209990822>
- Freitas, C., Mondragón-Llorca, H., & Pascual-Leone, A. (2011). Noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease: Systematic review and perspectives for the future. *Experimental Gerontology*, 46(8), 611–627. <http://doi.org/10.1016/j.exger.2011.04.001>
- García-Portilla González, Bascarán Fernández, Sáiz Martínez, Parellada Redondo, Bousoño García, B. G. (2015). *Banco de instrumentos básicos para la práctica de la Psiquiatría Clínica*. (CYESAN, Ed.) (Séptima).
- Geriátrica, S. de M. (2014). *Demencias*.
- Guse, B., Falkai, P., & Wobrock, T. (2010). Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: A systematic review. *Journal of Neural Transmission*, 117(1), 105–122. <http://doi.org/10.1007/s00702-009-0333-7>
- Haffen, E., Chopard, G., Pretalli, J. B., Magnin, E., Nicolier, M., Monnin, J., ... Vandel, P. (2012). A case report of daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic

- stimulation (rTMS) as an adjunctive treatment for Alzheimer disease. *Brain Stimulation*, 5(3), 264–266. <http://doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.003>
- Hanaan Bing-Canar, Michael L. Alosco, Eric G. Steinberg, Brett Martin, Christine Chaisson, Neil Kowall, Yorghos Tripodis, R. A. S. (2016). Mini Mental State Examination and Logical Memory scores for entry into Alzheimer's disease trials Kimberly R. *Alzheimer's Research & Therapy*, 8(9).
- Herdon. (2006). *Handbook of Neurologic Rating Scales* (Demos Medi). New York.
- Hsu, W.-Y., Ku, Y., Zanto, T. P., & Gazzaley, A. (2015). Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurobiology of Aging*, 36(8), 2348–59. <http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.016>
- Innocenti, I., Giovannelli, F., Cincotta, M., Feurra, M., Polizzotto, N. R., Bianco, G., ... Rossi, S. (2010). Event-related rTMS at encoding affects differently deep and shallow memory traces. *NeuroImage*, 53(1), 325–330. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.011>
- Jacobs, H. I. L., Van Boxtel, M. P. J., Jolles, J., Verhey, F. R. J., & Uylings, H. B. M. (2012). Parietal cortex matters in Alzheimer's disease: An overview of structural, functional and metabolic findings. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(1), 297–309. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.06.009>
- Jellinger, K. A. (2009). Alzheimer's disease: A challenge for modern neuropathobiology. *Acta Neuropathologica*, 118(1), 1–3. <http://doi.org/10.1007/s00401-009-0529-9>
- Jiménez-Genchi Alejandro, González-Olvera, G. G. A. (2002). LAS APLICACIONES DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL EN PSIQUIATRÍA. *Salud Mental*, 25(4).
- Julkunen, P., Jauhiainen, A. M., Wester-Punnonen, S., Pirinen, E., Soininen, H., Kivinen, M., ... Karhu, J. (2008). Navigated TMS combined with EEG in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A pilot study. *Journal of Neuroscience Methods*, 172(2), 270–276. <http://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.04.021>
- Kadouri A, Corruble E, F. B. (2007). The improved Clinical Global Impression Scale (iCGI): Development and validation in depression. *BMC Psychiatry*.
- Lee, J., Choi, B. H., Oh, E., Sohn, E. H., & Lee, A. Y. (2016). Treatment of Alzheimer's Disease with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Cognitive Training: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*. <http://doi.org/10.3988/jcn.2016.12.1.57>
- Lefaucheur, J.-P., Andre-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H.,

- ... Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 125(11), 2150–2206. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
- Leon, R. F. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, 139, 1136–1139.
- Llamas Velasco, S., Llorente Ayuso, L., Contador, I., & Bermejo Pareja, F. (2015). Versiones en español del Minimental State Examination (MMSE). Cuestiones para su uso en la práctica clínica. *Revista de Neurologia*, 61(8), 363–371.
- Loo, C. K. (2002). Applications of transcranial magnetic stimulation (TMS) in psychiatry. *Journal of Ect*, 18(1), 62.
- Loy, C., & Schneider, L. (2006). Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, (1), CD001747. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD001747.pub3>
- Luber B, Kinnunen LH, Rakitin BC, Ellsasser R, Stern Y, L. S. (2007). Facilitation of performance in a working memory task with rTMS stimulation of the precuneus: frequency- and time-dependent effects. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 1128, 120–9.
- M., G., A., D., J., C., & W., L. (2013). Development of a patient-reported outcome (PRO) instrument to assess complex activities of daily living and interpersonal functioning in patients with mild cognitive impairment due to suspected Alzheimer's disease: The qualitative research phase. *Neurology*, 80(1 Meeting Abstracts), 75–84. Retrieved from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=71131407>
- Madhusoodanan, S., & Ting, M. B. (2014). Pharmacological management of behavioral symptoms associated with dementia. *World Journal of Psychiatry*, 4(4), 72–9. <http://doi.org/10.5498/wjp.v4.i4.72>
- Manenti, R., Cotelli, M., Robertson, I. H., & Miniussi, C. (2012). Transcranial brain stimulation studies of episodic memory in young adults, elderly adults and individuals with memory dysfunction: A review. *Brain Stimulation*, 5(2), 103–109. <http://doi.org/10.1016/j.brs.2012.03.004>
- McShane, R., Areosa Sastre, A., & Minakaran, N. (2006). Memantine for dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD003154. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD003154.pub5>
- Mecocci P, Hefting N, L. H. (n.d.). Memantine benefit on cognition in mild to severe Alzheimer's disease. *J Neurol*, 12, 186.
- Miniussi, C., & Ruzzoli, M. (2013). Transcranial stimulation and cognition. *Handbook of*

Clinical Neurology, 116, 739–750. <http://doi.org/10.1016/B978-0-444-53497-2.00056-5>

Monllau, A; Peña-Casanova, J; Blesa, R; Aguilar, M; Böhm, P; Sol, J. M. (2007). *Valor diagnóstico y correlaciones funcionales de la escala ADAS-Cog en la enfermedad de Alzheimer: datos del proyecto NORMACODEM / Diagnostic value and functional correlations of the ADAS-Cog scale in Alzheimer's disease: data on NORMACODEM project*. Spain.

Montero Mendoza, S., & Pelegrín Molina, M. A. (2010). Revisión de las escalas de valoración de las capacidades funcionales en la enfermedad de Alzheimer. *Fisioterapia*, 32(3), 131–138. <http://doi.org/10.1016/j.ft.2009.12.002>

Nardone, R., Bergmann, J., Christova, M., Caleri, F., Tezzon, F., Ladurner, G., ... Golaszewski, S. (2012). Effect of transcranial brain stimulation for the treatment of Alzheimer disease: A review. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2012. <http://doi.org/10.1155/2012/687909>

Nardone, R., Tezzon, F., Höller, Y., Golaszewski, S., Trinkka, E., & Brigo, F. (2014). Transcranial magnetic stimulation (TMS)/repetitive TMS in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 129(6), 351–366. <http://doi.org/10.1111/ane.12223>

NICE. (2014). Rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease, (April).

OMS y Alzheimer's Disease International (ADI). (2013). *Dementia: a public health priority*. *Demencia*. [http://doi.org/10.1016/S0304-5412\(11\)70067-1](http://doi.org/10.1016/S0304-5412(11)70067-1)

Palomo, R. (2015). *Guía de consulta de los Criterios diagnósticos del DSM-5*. (A. P. ASSOCIATION, Ed.).

Pascual-Leone, A. (2011). Transcranial magnetic stimulation in cognitive rehabilitation. *Neuropsychol Rehabil*, 21(5), 579–601. <http://doi.org/10.1080/09602011.2011.562689>

Prince, M., Albanese, E., Guerchet, M., & Prina, M. (2014). Alzheimer's Disease International. Dementia and risk reduction: an analysis of protective and modifiable factors. *Alzheimer's Disease International*, 1–104.

Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Gemma-Claire, A., Wu, Y.-T., & Prina, M. (2015). World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia - An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. *Alzheimer's Disease International*, 84. <http://doi.org/10.1111/j.0963-7214.2004.00293.x>

Rabey, J. M., Dobronevsky, E., Aichenbaum, S., Gonen, O., Marton, R. G., & Khaigrekht, M. (2013). Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease: A randomized, double-blind study. *Journal of Neural Transmission*, 120(5), 813–

819. <http://doi.org/10.1007/s00702-012-0902-z>

Rabins, P. V, Rummans, T., Schneider, L. S., Tariot, P. N., & Anzia, D. J. (2010). Practice Guideline For The Treatment of Patients With Alzheimer ' s Disease and Other Dementias Second Edition APA UPDATE, (October), 86.

Reitz, C., & Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: Epidemiology, Diagnostic Criteria, Risk Factors and Biomarkers. *Biochem Pharmacol.*, 88(4), 640–651.
<http://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.024>.Alzheimer

Review, Comparative Effectiveness Margaret Maglione, M. P. P. (2011). Off-Label Use of Atypical Antipsychotics : An Update. *Effective Health Care Program. Review, Comparative Effectiveness*, (43).

Robert., B. A. L. B. C. S. C. (2004). *Assessment Scales in Old Age Psychiatry* (Second). London y New York.

Rockwood, K., Fay, S., Gorman, M., Carver, D., & Graham, J. E. (2007). The clinical meaningfulness of ADAS-Cog changes in Alzheimer's disease patients treated with donepezil in an open-label trial. *BMC Neurology*, 7, 26.
<http://doi.org/10.1186/1471-2377-7-26>

Rosen WG, Mohs RC , Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. (1984). *American Journal of Psychiatry*, 141, 1356–1364.

Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., Avanzini, G., Bestmann, S., ... Ziemann, U. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 120(12), 2008–2039.
<http://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>

Rossini, P., Barker, A. Berardelli A., Caramia, M., Caruso, C. R. T. C. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application., 91, 79–92.

Rutherford, G., Gole, R., & Moussavi, Z. (2013). rTMS as a Treatment of Alzheimer ' s Disease with and without Comorbidity of Depression : A Review. *Neuroscience Journal*, 2013, 5. <http://doi.org/10.1155/2013/679389>

Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M. M. B., Strooper, B. De, Frisoni, G. B., Salloway, S., & Flier, W. M. Van Der. (2016). Seminar Alzheimer ' s disease, 6736(15), 1–13.

Sorbi, S., Hort, J., Erkinjuntti, T., Fladby, T., Gainotti, G., Gurvit, H., ... Scheltens, P. (2012). EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *European Journal of Neurology*, 19(9), 1159–1179.
<http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03784.x>

Souslova, T., Marple, T. C., Spiekerman, A. M., & Mohammad, A. A. (2013). Personalized medicine in Alzheimer's disease and depression. *Contemporary Clinical Trials*,

36(2), 616–623. <http://doi.org/10.1016/j.cct.2013.06.012>

Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), 280–292. <http://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>

Stahl, S. M. (2013). *Stahl's Essential. Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Application*. (Fourth Edi). CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS.

Steinberg, M., Shao, H., Zandi, P., Lyketsos, C. G., Kathleen, A., Norton, M. C., ... Joann, T. (2010). Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia : the Cache County Study. *International Journal*, 23(2), 170–177. <http://doi.org/10.1002/gps.1858.Point>

Suárez-González, A., Crutch, S. J., Franco-Macías, E., & Gil-Néciga, E. (2015). Neuropsychiatric Symptoms in Posterior Cortical Atrophy and Alzheimer Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 29(2), 65–71. <http://doi.org/10.1177/0891988715606229>

Thut, G., & Miniussi, C. (2009). New insights into rhythmic brain activity from TMS-EEG studies. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(4), 182–189. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2009.01.004>

Vilalta, F. J. L.-G. M. He.-F. M. L. R. (1999). Neuropsychiatric Inventory. Propiedades psicométricas de su adaptación al español. *Neurology*, 1, 15–19.

Waldemar, G., Dubois, B., Emre, M., Georges, J., McKeith, I. G., Rossor, M., ... Winblad, B. (2007). Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *European Journal of Neurology*, 14(1), 1–26. <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01605.x>

Westin, G. B. B. L. S. L. B. (2014). Westin, G., Bassi, B., Lisanby, S., Luber, B. (2014). Determination of motor threshold using visual observation overestimates transcranial magnetic stimulation dosage: safety implications. *Clinical Neurophysiology*, 124, 142–147.

Wu, Y., Xu, W., Liu, X., Xu, Q., Tang, L., & Wu, S. (2015). Adjunctive treatment with high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the behavioral and psychological symptoms of patients with Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 27(5), 280–8. <http://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.215107>

Wu, Y., Xu, W., Liu, X., Xu, Q., Tang, L., & Wu, S. (2016). Adjunctive treatment with high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the behavioral and psychological symptoms of patients with Alzheimer ' s disease : a randomized , double-blind , sham-controlled study, 27(5), 280–288.

Zarek, E. (1998). *Review of Textbook of geriatric neuropsychiatry*. *Psychiatric Rehabilitation Journal* (Vol. 22). <http://doi.org/10.1037/h0095247>

17. ANEXOS

Anexo 1. Carta de consentimiento informado



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“EFECTO COGNITIVO, CONDUCTUAL Y FUNCIONAL DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL REPETITIVA (EMTR) EN PACIENTES CON POSIBLE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: COMPARACIÓN DE DOS MODALIDADES DE TRATAMIENTO”. “EFECTO COGNITIVO, CONDUCTUAL Y FUNCIONAL DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL REPETITIVA (EMTR) EN PACIENTES CON POSIBLE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: COMPARACIÓN DE DOS MODALIDADES DE TRATAMIENTO”

Investigadores:

Nombre:

Dra. Ruth Alcalá Lozano

Dr. Jorge González Olvera

Dirección:

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Calzada México-Xochimilco 101. Huipulco, Tlalpan. Teléfono: 41605349

Introducción

Lo (s) invitamos a formar parte en un estudio de investigación en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. El participar en este estudio es completamente voluntario. Usted (es) puede decidir no tomar parte, o abandonar el estudio en cualquier momento. En cualquiera de los casos no perderá ninguno de los beneficios como paciente de esta institución. Este estudio podría darnos conocimiento valioso para ayudar a otros pacientes en el futuro.

Esta hoja de consentimiento puede tener términos médicos con los que usted no esté familiarizado, por favor siéntase libre de preguntar todo aquello que no entienda claramente.

Características del estudio

En este estudio le ofrecemos recibir tratamiento con estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr). Este es un tratamiento que se aplica en diversas partes del mundo y que ha sido aprobado por las autoridades sanitarias de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA, Food and Drug Administration) como un procedimiento seguro y eficaz en el tratamiento de la depresión. En el Instituto Nacional de Psiquiatría se tiene una experiencia de 10 años estudiando los efectos de este procedimiento y en la actualidad el objetivo de este proyecto es ampliar el conocimiento ya existente acerca de la EMTr en tratamiento de pacientes con Enfermedad de Alzheimer (EA).

Este tratamiento tiene tres fases: 1) Evaluación clínica y realización de EEG 2) Fase inicial: consiste en la aplicación de una sesión diaria de EMTr, hasta completar 15 sesiones (excepto fines de semana). 3) Fase de seguimiento: se realizará una evaluación a las 4 semanas de haber terminado con la fase 2.

Para recibir el tratamiento como parte de este estudio, es necesario que usted tome parte en varios procedimientos: 1) realización de una evaluación médica y psiquiátrica, la cual puede incluir evaluaciones de laboratorio; 2) asistencia a entrevistas regulares para evaluar la condición de sus síntomas; 3) asistir a un registros electroencefalográficos; y 4) asistir a las sesiones de EMTr de la fase inicial.

A continuación le describimos cada uno de estos procedimientos.

Evaluaciones clínicas

En la primera visita se le realizará una entrevista diagnóstica para la confirmación del diagnóstico de TDM. Además, se le aplicarán diferentes cuestionarios para evaluar la severidad de los síntomas de la enfermedad y otros síntomas asociados. Es posible que después de esta entrevista, el médico evaluador solicite la realización de evaluaciones de

laboratorio, pruebas de detección de fármacos en orina, así como estudios de imagen cerebral y electroencefalografía. Las entrevistas subsecuentes serán programadas semanalmente y se realizarán antes de la sesión de EMTr y al finalizarla.

Evaluaciones cognitivas

Los cambios en los procesos de pensamiento serán medidos a través de cuestionarios, una evaluación realizada por un evaluador entrenado. Todas estas evaluaciones tomarán aproximadamente 90 minutos en cada ocasión, y se realizarán antes de iniciar el tratamiento y al finalizar el mismo y a las 4 semanas. Además semanalmente se realizara una evaluación breve no mayor a un tiempo de 10 minutos.

Registro electroencefalográfico

Se llevarán a un registros electroencefalográficos, uno al inicio del estudio antes de comenzar las sesiones de EMTr. Para lograr la obtención de un registro con óptima calidad, usted deberá presentarse al estudio con ropa de algodón, con la cabeza lavada y sin ningún tipo de gel o crema para peinar el cabello; en el caso de las mujeres se les solicitará que no se maquillen ni apliquen crema en la zona T de la cara. En caso de que usted se encuentre tomando algún medicamento, se le solicitará que no lo tome la noche anterior ni la mañana del estudio pero que traiga consigo el medicamento para que pueda ser tomado inmediatamente después de realizado el registro. Se le colocarán electrodos en puntos específicos de la cabeza. Para la colocación de los electrodos se le aplicará una crema conductora que hará contacto con su cuero cabelludo, y que será removida al final del registro. La crema no provoca efectos indeseables al hacer contacto con el cuero cabelludo. El registro tiene una duración aproximada de 40 minutos.

Sesiones de EMTr

Dado que este estudio se ha diseñado con el objetivo de evaluar las condiciones de la estimulación que pueden resultar más eficaces en el tratamiento de la EA, usted podría recibir estimulación en cualquiera de las dos modalidades de tratamiento establecida, en ambas a 5 Hz.

El esquema de tratamiento consiste en la administración de una sesión diaria de estimulación hasta completar 15. Si usted decide abandonar el estudio, le ofrecemos antes cambiar de condiciones de estimulación.

Estimularemos su cerebro con pulsos magnéticos que viajarán a través del cráneo y producirán pequeñas corrientes eléctricas en la corteza cerebral. Si las corrientes eléctricas son inducidas en la región del cerebro que controla movimientos musculares, esta producirá contracciones involuntarias que durarán únicamente el tiempo que tarde el estímulo. Frecuentemente no se presentan efectos colaterales detectables.

Los cambios en el estado cognitivo, funcional y conductual serán medidos mediante cuestionarios

Para localizar el o los puntos a estimular, podríamos hacer algunas marcas en la superficie del cuero cabelludo con una tinta que pueda ser removida por usted cuando se lave la cabeza.

La estimulación magnética se realiza generando un campo magnético con una bobina envuelta en un cuerpo plástico. Los pulsos magnéticos generan pequeños impulsos eléctricos que podrían causar que algunos de sus músculos superficiales se contraigan continuamente, lo cual puede producir molestias mientras dure el estímulo, especialmente al utilizar frecuencias altas. Usualmente esto no es demasiado molesto.

Cada sesión de tratamiento no debe durar más de 20 minutos. El estudio será llevado a cabo por un profesional de la salud con experiencia en esta técnica. Debido a que la estimulación magnética puede inducir crisis convulsivas en aquellas personas que las han

presentado previamente o que tienen riesgo de presentarlas, para que usted pueda ser incluido en este estudio, se solicitará de forma indispensable que cuente con un EEG normal. El área donde recibirá el tratamiento cuenta con el equipo indispensable para cualquier emergencia médica que se pueda suscitar. En caso de que usted presentara una crisis convulsiva durante la sesión de estimulación magnética, se canalizará al servicio de Atención Psiquiátrica Continua, dónde se le brindará la atención necesaria durante la crisis. Posteriormente le explicaremos el riesgo que implica el continuar con la EMTr, por lo que en ese caso usted quedaría eliminado inmediatamente del estudio y se canalizaría para que continúe de forma normal su atención en el INPRF.

Costo del tratamiento

Las sesiones de tratamiento con EMTr, los registros de electroencefalografía y las evaluaciones clínicas que se le realicen durante el estudio no tienen costo alguno para usted. En caso de que el médico especialista considere necesaria la realización de estudios de laboratorio adicionales, le explicará los motivos por los cuales solicita dichos estudios y usted deberá cubrir el costo de acuerdo a la clasificación socioeconómica que se le ha asignado en este instituto.

*Si ya cuenta con estudios de laboratorio u otras pruebas en su expediente, se solicita su autorización para consultarlo.

SI _____ NO _____ Firma paciente _____
Firma tutor _____

Beneficios

1.- Aunque no sabemos el efecto preciso que tendrá la EMTr en usted, es posible que algunos síntomas que usted presenta mejoren significativamente, sin embargo los síntomas pueden o no mejorar.

2.- Usted y sus familiares podrán discutir con el responsable del estudio sobre los hallazgos de las entrevistas y estudios que se le realicen.

3.- Indirectamente usted ayudará a otros pacientes al contribuir en el conocimiento sobre la naturaleza y evolución de la Enfermedad de Alzheimer.

Confidencialidad

Toda la información clínica será manejada por medio de códigos que hacen imposible su identificación por nombre completo. La información que incluya su nombre, dirección u otros datos personales solo será registrada en el expediente clínico el cual solo será consultado por los investigadores involucrados en el estudio. Si los resultados de esta investigación fueran presentados en congresos o reuniones médicas y científicas, su identidad no será revelada.

Participación Voluntaria / Suspensión de la Participación

Su participación en este estudio es voluntaria. Puede rehusarse a participar o suspender su participación en el estudio en cualquier momento. Por otro lado, si los médicos consideran que continuar en el estudio no es la mejor alternativa para su tratamiento clínico, será retirado del estudio en ese momento. Se le informará acerca de cualquier hallazgo significativo que surja durante el curso de esta investigación que pueda estar relacionado con su deseo de seguir formando parte del estudio. En caso de que usted no desee participar en este estudio, no se le negará el cuidado médico que requiera.

Riesgos y molestias

La estimulación magnética puede inducir crisis convulsivas en aquellas personas que las han presentado previamente o que tienen riesgo de presentarlas. Asimismo puede ser dañina para las personas que portan objetos metálicos en la cabeza (como clipajes, placas, tornillos) y en ojos o cerebro (como esquirlas). También para personas con marcapaso o electrodos cardiacos. Si usted se encuentra en alguna de estas situaciones, por favor informe a su médico. En caso de que llegasen a presentarse el manejo será suspender la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva y continuar con el tratamiento habitual.

Eventos adversos

Es importante que en caso de presentar cualquier evento no esperado (malestares, molestias o enfermedades) en el tiempo que dure este estudio, se las comunique al médico cuanto antes. Todos los eventos adversos relacionados o no con este tratamiento serán registrados y reportados al comité de ética de este instituto.

He leído la hoja de información y entiendo de qué se trata el estudio. Entiendo que no existe garantía alguna de que mi condición va a mejorar. Los efectos adversos que pueden presentarse me han sido explicados. He hablado directamente con el médico tratante y ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Entiendo que puedo hacer cualquier pregunta en cualquier etapa del estudio. Basado sobre esta información, acepto voluntariamente participar en este estudio. Entiendo que puedo suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico. Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o sus resultados. Recibí una copia de la hoja de información sobre este estudio.

A quien contactar

Si usted tiene necesidad de informaciones complementarias no dude en comunicarse con la Dra. Ruth Alcalá Lozano (cel. 55 13 33 03 97) o el Dr. Jorge González Olvera (41605349).

Paciente

_____ (nombre _____) (firma _____) (Fecha)

Testigo/tutor

_____ (nombre _____) (firma _____) (Fecha)

Testigo/tutor

_____ (nombre _____) (firma _____) (Fecha)

Investigador

_____ (nombre _____) (firma _____) (Fecha)

Anexo 2. Escala Alzheimer's Disease Assessment Scale -cognition (Adas-cog)

ADAS cognitivo

1. Recuerdo de palabras
 - 1º intento: palo, carta, mantequilla, reina, brazo, playa, hierba, cabina, billete, motor
 - 2º intento: playa, carta, brazo, cabina, palo, billete, motor, hierba, mantequilla, reina
 - 3º intento: billete, palo, cabina, brazo, carta, playa, reina, mantequilla, hierba, motor

2. Órdenes
 1. Cierre el puño
 2. Señale al techo y luego al suelo
 3. Ponga el lápiz sobre la tarjeta y luego vuélvalo a dejar donde estaba antes
 4. Ponga el reloj al otro lado del lápiz y déle la vuelta a la tarjeta
 5. Dése dos golpes a cada hombro con dos dedos, manteniendo los ojos cerrados

3. Denominación de objetos y dedos
 1. Dedos: pulgar, índice, corazón, anular, meñique
 2. Objetos: cama, embudo, careta, sonajero, armónica, tijeras, silbato, peine, flor, billetero, lápiz, estetoscopio/fonendoscopio

4. Praxis constructiva
 1. Círculo
 2. Dos rectángulos superpuestos
 3. Rombo
 4. Cubo

5. Praxis ideatoria
 1. Doblar el papel
 2. Meter el papel dentro del sobre
 3. Cerrar el sobre
 4. Escribir la dirección en el sobre
 5. Poner el sello en el sobre

6. Orientación
 1. Nombre completo
 2. Mes del año
 3. Día del mes (fecha)
 4. Año
 5. Día de la semana
 6. Estación del año
 7. Lugar actual
 8. Hora aproximada

7. Reconocimiento de palabras
 - 1º intento: **silencio**, codo, **hija**, polvo, canal, **frente**, **tigre**, **crepúsculo**, dragón, habitación, hermana, **pobre**, **eco**, sobrino, obligación, **villa**, **esquina**, oliva, música, **valor**, **medida**, cinta, **objeto**, cuello
 - 2º intento: burbuja, **esquina**, joya, ducha, **villa**, **frente**, **silencio**, **tigre**, encuentro, **medida**, motor, cebolla, **pobre**, aviso, **eco**, **valor**, **hija**, **objeto**, órgano, licor, fregadero, chaqueta, **crepúsculo**, alcalde
 - 3º intento: mono, **silencio**, isla, estación, **crepúsculo**, aguja, **eco**, ganado, **esquina**, reino, **tigre**, **objeto**, **pobre**, fuente, **villa**, gente, cazador, **frente**, jarrón, **medida**, **hija**, **valor**, ostra, lirio

8. Recuerdo de las instrucciones de la prueba de memoria:
silencio, codo, hija, polvo, canal, frente, tigre, crepúsculo, dragón, habitación, hermana, pobre, eco, sobrino, obligación, villa, esquina, oliva, música, valor, medida, cinta, objeto, cuello

9. Capacidad en el lenguaje hablado
 - 0 = ninguna alteración
 - 1 = muy leve, una ocasión de falta de comprensión
 - 2 = leve
 - 3 = moderada, dificultad en un 25-50 % de las ocasiones
 - 4 = moderadamente grave, el paciente tiene dificultad un 50 % del tiempo
 - 5 = grave, expresiones de 1 o 2 palabras, fluente pero vacío, mutismo

Anexo 3. Mini mental State Modificado (MMSE-FOLSTEIN).

Mini-Mental State Examination de Folstein (MMSE-30)

Orientación temporal		
Día	0	1
Fecha	0	1
Mes	0	1
Estación	0	1
Año	0	1
Orientación espacial		
Hospital o lugar	0	1
Planta	0	1
Ciudad	0	1
Provincia	0	1
Nación	0	1
Fijación		
Repita estas 3 palabras hasta aprenderlas:		
Papel	0	1
Bicicleta	0	1
Cuchara	0	1
Concentración (sólo una de las 2 opciones)		
a) Restar desde 100 de 7 en 7	0	1 2 3 4 5
b) Deletree la palabra «MUNDO» al revés	0	1 2 3 4 5
Memoria		
¿Recuerda las 3 palabras que le he dicho antes?	0	1 2 3
Lenguaje		
Mostrar un bolígrafo, ¿qué es esto?	0	1
Repetirlo con el reloj	0	1
Repita esta frase: «Ni sí, ni no, ni peros»	0	1
Coja este papel con la mano derecha, dóblelo y póngalo encima de la mesa	0	1 2 3
Lea esto y haga lo que dice:	0	1
CIERRE LOS OJOS		
Escriba una frase:	0	1
Copie este dibujo	0	1



Total =

Años escolarización =

Deterioro cognitivo:

< 18 puntos en analfabetos.

< 21 puntos en escolaridad baja (no estudios primarios).

< 24 puntos en escolaridad alta (estudios primarios o más).

Anexo 4. Fases evolutivas de la demencia. Escala de deterioro global de Reisberg (GDS).

GDS-1: Ausencia de alteración cognitiva

Ausencia de quejas subjetivas. Ausencia de trastornos evidentes de memoria en la entrevista clínica

GDS-2: Disminución cognitiva muy leve

Quejas subjetivas de defectos de memoria, sobre todo en:

- Olvido de dónde ha colocado objetos familiares.
- Olvido de nombres previamente bien conocidos

No hay evidencia objetiva de defectos de memoria en el examen clínico.

No hay defectos objetivos en el trabajo o en situaciones sociales.

Hay pleno conocimiento y valoración de los síntomas.

GDS-3: Defecto cognitivo leve

Primeros defectos claros. Manifestaciones en una o más de estas áreas:

- El paciente puede haberse perdido en un lugar no familiar.
- Los compañeros detectan poco rendimiento laboral.
- Las personas más cercanas aprecian defectos en la evocación de palabras y nombres.
- Al leer un párrafo de un libro retiene muy poco material.
- Puede mostrar una capacidad muy disminuida en el recuerdo de las personas nuevas que ha conocido.
- Puede haber perdido o colocado en un lugar erróneo un objeto de valor.
- En la exploración clínica puede hacerse evidente un defecto de concentración.

Un defecto objetivo de memoria únicamente se observa con una entrevista intensiva.

Aparece un decremento de los rendimientos en situaciones laborales o sociales exigentes.

La negación de los defectos se hace manifiesta en el paciente.

Los síntomas se acompañan de ansiedad discreta-moderada.

GDS-4: Defecto cognitivo moderado

Defectos claramente definidos en una entrevista clínica cuidadosa en las áreas siguientes:

- Conocimiento disminuido de los acontecimientos actuales y recientes.
- El paciente puede presentar cierto déficit en el recuerdo de su historia personal.
- Defecto de concentración puesto de manifiesto en la sustracción seriada de siete.
- Capacidad disminuida para viajes, finanzas, etc.

Frecuentemente no hay defectos en las áreas siguientes:

- Orientación en tiempo y persona.
- Reconocimiento en personas y caras familiares.
- Capacidad en desplazarse a lugares familiares.

Incapacidad para realizar tareas complejas.

La negación es el mecanismo de defensa dominante.

Disminución del afecto y abandono en las situaciones más exigentes.

GDS-5: Defecto cognitivo moderado-grave

El paciente no puede sobrevivir mucho tiempo sin alguna asistencia.

No recuerda datos relevantes de su vida actual: su dirección o teléfono de muchos años, los nombres de familiares próximos (como los nietos), el nombre de la escuela, etc.

Es frecuente cierta desorientación en el tiempo (fecha, día de la semana, estación, etc.) o en el espacio (lugar).

Una persona con educación normal puede tener dificultad contando hacia atrás desde 40 de cuatro en cuatro, o desde 20 de dos en dos.

Mantiene el conocimiento de muchos de los hechos de mayor interés concernientes a sí mismo y a otros.

Invariablemente sabe su nombre y generalmente el de su esposa e hijos.

No requiere asistencia ni en el aseo ni en la comida, pero puede tener cierta dificultad en la elección de los vestidos adecuados.

Continúa

GDS-6: Defecto cognitivo grave

Ocasionalmente puede olvidar el nombre de la pareja, de la cual, por otra parte, depende totalmente para sobrevivir.

Desconoce los acontecimientos y experiencias recientes de su vida.

Mantiene cierto conocimiento de su vida pasada pero muy fragmentario.

Generalmente desconoce su entorno, el año, la estación, etc.

Puede ser incapaz de contar desde diez hacia atrás y a veces hacia delante.

Requiere cierta asistencia en las actividades cotidianas. Puede tener incontinencia o requerir ayuda para desplazarse, pero puede ir a lugares familiares.

El ritmo diurno está frecuentemente alterado.

Casi siempre recuerda su nombre.

Frecuentemente sigue siendo capaz de distinguir entre las personas familiares y no familiares de su entorno.

Cambios emocionales y de personalidad bastante variables, como:

Conducta delirante: puede acusar de impostora a su esposa, hablar con personas inexistentes o con su imagen en el espejo.

Síntomas obsesivos, como actividades repetidas de limpieza.

Síntomas de ansiedad, agitación e incluso conducta violenta previamente inexistente.

Abulia cognitiva, pérdida de deseos, falta de elaboración de un pensamiento para determinar un curso de acción propositivo.

GDS-7: Defecto cognitivo muy grave

Pérdida de origen de las capacidades verbales. Inicialmente se pueden verbalizar palabras y frases muy circunscritas: en las últimas fases no hay lenguaje, únicamente gruñidos.

Incontinencia orina. Requiere asistencia en el aseo y en la alimentación.

Se van perdiendo las habilidades psicomotoras básicas como la deambulación.

El cerebro no transmite al cuerpo lo que ha de hacer. Frecuentemente aparecen signos y síntomas neurológicos generalizados y corticales.

Anexo 5. Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings (NPI)

Inventario neuropsiquiátrico de Cummings

Es un instrumento que detecta y clasifica los trastornos conductuales del paciente existentes en el mes anterior y analiza la frecuencia, intensidad y repercusión sobre la persona cuidadora, así como la respuesta al tratamiento.

La valoración debe hacerse siempre preguntando a la persona cuidadora.

En primer lugar debe responderse a las dos preguntas generales de cada ítem (ver a partir de la siguiente página) y sólo cuando la respuesta es positiva, se continúa con el resto de las preguntas y se determina la frecuencia y gravedad del trastorno y el distrés que ocasiona en la persona cuidadora.

La siguiente tabla es el resumen de la situación respecto a todos los ítems.

	No	Sí	NS	Frecuencia	Gravedad	F x G	Distrés
Ideas delirantes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alucinaciones	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agitación / Agresión	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depresión / Disforia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ansiedad	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Euforia / Alegría	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apatía / Indiferencia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Desinhibición	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Irritabilidad / Labilidad	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conducta motora aberrante	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sueño	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apetito y Alimentación	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Frecuencia

1. Ocasionalmente (menos de una vez por semana)
2. A menudo (aproximadamente una vez por semana)
3. Frecuentemente (varias veces por semana pero no cada día)
4. Muy frecuentemente (una o más veces por día)

Gravedad

1. Leve (parecen inofensivas y no perduran mucho)
2. Moderada (son angustiantes para el paciente)
3. Marcada (alteran mucho el orden previsto y la conducta)

Distrés. Graduar si esta conducta resulta emocionalmente dolorosa o penosa para el familiar o la persona cuidadora

1. Nada
2. Leve
3. Moderada
4. Marcada
5. Extrema

Ideas delirantes

(Recuerde que la valoración debe hacerla siempre la persona cuidadora)

¿El paciente tiene ideas que usted sabe que no son ciertas? Por ejemplo, insiste en que la gente está tratando de hacerle daño o le están robando sus cosas.

¿Ha dicho que algún miembro de su familia no es quien dice ser o que su casa no es su casa? No me refiero a meras suspicacias, estoy interesado en saber si el paciente está convencido que estas circunstancias realmente le están sucediendo.

No o No aplicable: pase a la siguiente pregunta global. **Sí,** continúe con estas preguntas.

	No	Sí	NS
1. ¿El paciente cree que está en peligro, que alguien está planeando hacerle daño?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ¿Cree que alguien le roba sus pertenencias?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. ¿Cree que su cónyuge le es infiel?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. ¿Cree que personas no invitadas viven en su casa?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. ¿Cree que su cónyuge u otra persona no es quien dice ser?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. ¿Cree que su casa no es su casa?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. ¿Cree que miembros de su familia están planeando abandonarlo?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. ¿Cree que los personajes o las imágenes de la TV o de las revistas son sucesos reales o están realmente dentro de casa? ¿Ha intentado hablar o interactuar con ellos?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. ¿Cree que hay alguna otra cosa inusual que yo no le haya preguntado antes?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Si la respuesta es afirmativa, determine la frecuencia y gravedad de las ideas delirantes

Frecuencia

1. Ocasionalmente (menos de una vez por semana)
2. A menudo (aproximadamente una vez por semana)
3. Frecuentemente (varias veces por semana pero no cada día)
4. Muy frecuentemente (una o más veces por día)

Gravedad

1. Leve (parecen inofensivas y no perduran mucho)
2. Moderada (son angustiantes para el paciente)
3. Marcada (alteran mucho el orden previsto y la conducta)

Distrés. Graduar si esta conducta resulta emocionalmente dolorosa o penosa para el familiar o la persona cuidadora

1. Nada
2. Leve
3. Moderada
4. Marcada
5. Extrema

Alucinaciones

(Recuerde que la valoración debe hacerla siempre la persona cuidadora)

¿Tiene alucinaciones tales como visiones o voces falsas?

¿Parece ver, oír o sentir cosas que no están presentes?

Con esta pregunta no sólo nos referimos a creencias erróneas tales como pensar que alguien ya fallecido siga vivo, más bien le pido si de hecho el paciente ha presentado sensaciones visuales o auditivas anormales.

No o No aplicable: pase a la siguiente pregunta global. **Sí,** continúe con estas preguntas.

	No	Sí	NS
1. ¿El paciente menciona oír voces o actúa como si de hecho las oyese?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ¿Habla con personas que no están?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. ¿Describe que ve cosas que nadie más puede ver o se comporta como si estuviera viendo cosas que nadie más puede ver (personas, animales, luces, etc)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. ¿Refiere notar olores que otros no notan?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. ¿Nota cosas sobre su piel o actúa como si notase cosas que tocaran o se arrastraran sobre su piel?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. ¿Dice notar sabores sin causa aparente?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. ¿Describe alguna otra experiencia sensorial rara?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Si la respuesta es afirmativa, determine la frecuencia y gravedad de las alucinaciones.

Frecuencia

1. Ocasionalmente (menos de una vez por semana)
2. A menudo (aproximadamente una vez por semana)
3. Frecuentemente (varias veces por semana pero no cada día)
4. Muy frecuentemente (una o más veces por día)

Gravedad

1. Leve (parecen inofensivas y no perduran mucho)
2. Moderada (son angustiantes para el paciente)
3. Marcada (alteran mucho el orden previsto y la conducta)

Distrés. Graduar si esta conducta resulta emocionalmente dolorosa o penosa para el familiar o la persona cuidadora

1. Nada
2. Leve
3. Moderada
4. Marcada
5. Extrema

Agitación / Agresión

(Recuerde que la valoración debe hacerla siempre la persona cuidadora)

¿Tiene períodos en los que se niega a cooperar o no acepta la ayuda de otra persona?

¿Es difícil de llevar/manejar?

¿Se ha comportado de forma agresiva, verbal o físicamente, desde el inicio de la enfermedad? (más que antes del inicio de la enfermedad).

No o No aplicable: pase a la siguiente pregunta global. **Sí,** continúe con estas preguntas.

	No	Sí	NS
1. ¿Se molesta o enfada con sus cuidadores o se resiste a actividades como bañarse o cambiarse de ropa?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ¿Es testarudo o terco, teniendo que hacer las cosas a su manera?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. ¿Se muestra poco cooperador, se resiste a recibir ayuda de otros?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. ¿Tiene otras conductas que lo hacen difícil de manejar?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. ¿Grita o insulta airadamente?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. ¿Da portazos, golpea muebles o lanza cosas por los aires?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. ¿Ha intentado herir o golpear a otros?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. ¿Tiene otras conductas agresivas o de agitación?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Si la respuesta es afirmativa, determine la frecuencia y gravedad de la agitación o agresividad

Frecuencia

1. Ocasionalmente (menos de una vez por semana)
2. A menudo (aproximadamente una vez por semana)
3. Frecuentemente (varias veces por semana pero no cada día)
4. Muy frecuentemente (una o más veces por día)

Gravedad

1. Leve (parecen inofensivas y no perduran mucho)
2. Moderada (son angustiantes para el paciente)
3. Marcada (alteran mucho el orden previsto y la conducta)

Distrés. Graduar si esta conducta resulta emocionalmente dolorosa o penosa para el familiar o persona cuidadora

1. Nada
2. Leve
3. Moderada
4. Marcada
5. Extrema

Depresión / Disforia

(Recuerde que la valoración debe hacerla siempre la persona cuidadora)

¿El paciente parece triste o deprimido?

¿Dice que se siente triste o deprimido?

No o No aplicable: pase a la siguiente pregunta global. **Sí,** continúe con estas preguntas.

	No	Sí	NS
1. ¿Tiene periodos de llanto o sollozos que parecen indicar tristeza?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ¿Dice o actúa como si estuviese triste o bajo de ánimo?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. ¿Se desprecia o se considera fracasado?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. ¿Se considera una mala persona que merece ser castigado?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. ¿Parece muy desanimado o dice que no tiene futuro?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. ¿Dice que es una carga para su familia o que su familia estaría mejor sin él?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. ¿Expresa su deseo de morir o habla acerca de quitarse la vida?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. ¿Muestra otros signos de depresión o tristeza?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Si la respuesta es afirmativa, determine la frecuencia y gravedad de la depresión.

Frecuencia

1. Ocasionalmente (menos de una vez por semana)
2. A menudo (aproximadamente una vez por semana)
3. Frecuentemente (varias veces por semana pero no cada día)
4. Muy frecuentemente (una o más veces por día)

Gravedad

1. Leve (parecen inofensivas y no perduran mucho)
2. Moderada (son angustiantes para el paciente)
3. Marcada (alteran mucho el orden previsto y la conducta)

Distrés. Graduar si esta conducta resulta emocionalmente dolorosa o penosa para el familiar o la persona cuidadora

1. Nada
2. Leve
3. Moderada
4. Marcada
5. Extrema

Ansiedad

(Recuerde que la valoración debe hacerla siempre la persona cuidadora)

¿El paciente está muy nervioso, preocupado o atemorizado sin razón aparente?

¿Parece muy tenso o inquieto?

¿Tiene miedo de estar alejado de usted, a quedarse solo?

No o No aplicable: pase a la siguiente pregunta global. **Sí,** continúe con estas preguntas.

	No	Sí	NS
1. ¿Dice estar preocupado acerca de acontecimientos planeados?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ¿Tiene períodos en los que se siente tembloroso, incapaz de relajarse o muy tenso?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. ¿Tiene períodos o se queja de falta de aire, voz entrecortada o suspiros sin otra razón que nerviosismo?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. ¿Se queja de malestar epigástrico ("vacío de estómago") o palpitaciones asociadas al nerviosismo?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. ¿Evita ciertos lugares o situaciones porque le ponen nervioso, tales como conducir, reuniones con amigos o multitudes?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. ¿Se pone nervioso o molesto cuando se separa de usted (o su cuidador)? (¿Se pega a usted para evitar estar separado?)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. ¿Muestra cualquier otro signo de ansiedad?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Si la respuesta es afirmativa, determine la frecuencia y gravedad de la ansiedad

Frecuencia

1. Ocasionalmente (menos de una vez por semana)
2. A menudo (aproximadamente una vez por semana)
3. Frecuentemente (varias veces por semana pero no cada día)
4. Muy frecuentemente (una o más veces por día)

Gravedad

1. Leve (parecen inofensivas y no perduran mucho)
2. Moderada (son angustiantes para el paciente)
3. Marcada (alteran mucho el orden previsto y la conducta)

Distrés. Graduar si esta conducta resulta emocionalmente dolorosa o penosa para el familiar o la persona cuidadora

1. Nada
2. Leve
3. Moderada
4. Marcada
5. Extrema

Euforia / Alegría

(Recuerde que la valoración debe hacerla siempre la persona cuidadora)

¿Parece demasiado alegre o contento sin motivo aparente? No me refiero a la alegría normal al ver amigos, recibir regalos o estar con la familia. Le pregunto si el paciente tiene de forma persistente y anormal buen humor o hay situaciones que le parecen cómicas cuando a otros no se lo parecen.

No o No aplicable: pase a la siguiente pregunta global. **Sí,** continúe con estas preguntas.

	No	Sí	NS
1. ¿Parece sentirse demasiado bien o feliz, para su forma de ser habitual?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ¿Le parecen graciosas y ríe de cosas que a otros no les parecen divertidas?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. ¿Parece tener un sentido del humor infantil con tendencia a "risa tonta" o risa inadecuada? (p.e. cuando alguna desgracia le sucede a otra persona)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. ¿Cuenta chistes o hace comentarios que no parecen graciosos a los demás pero que a él le parecen divertidos?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. ¿Hace travesuras infantiles tales como pellizcar o jugar a "pilla pilla" para divertirse?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. ¿Tiene tendencia a hacerse el importante o dice tener más habilidades o riquezas de las que tiene en realidad?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. ¿Muestra algún otro signo de sentirse demasiado bien o feliz?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Si la respuesta es afirmativa, determine la frecuencia y gravedad de esta conducta

Frecuencia

1. Ocasionalmente (menos de una vez por semana)
2. A menudo (aproximadamente una vez por semana)
3. Frecuentemente (varias veces por semana pero no cada día)
4. Muy frecuentemente (una o más veces por día)

Gravedad

1. Leve (parecen inofensivas y no perduran mucho)
2. Moderada (son angustiantes para el paciente)
3. Marcada (alteran mucho el orden previsto y la conducta)

Distrés. Graduar si esta conducta resulta emocionalmente dolorosa o penosa para el familiar o la persona cuidadora

1. Nada
2. Leve
3. Moderada
4. Marcada
5. Extrema

Euforia / Alegría

(Recuerde que la valoración debe hacerla siempre la persona cuidadora)

¿Parece demasiado alegre o contento sin motivo aparente? No me refiero a la alegría normal al ver amigos, recibir regalos o estar con la familia. Le pregunto si el paciente tiene de forma persistente y anormal buen humor o hay situaciones que le parecen cómicas cuando a otros no se lo parecen.

No o No aplicable: pase a la siguiente pregunta global. **Sí,** continúe con estas preguntas.

	No	Sí	NS
1. ¿Parece sentirse demasiado bien o feliz, para su forma de ser habitual?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ¿Le parecen graciosas y ríe de cosas que a otros no les parecen divertidas?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. ¿Parece tener un sentido del humor infantil con tendencia a "risa tonta" o risa inadecuada? (p.e. cuando alguna desgracia le sucede a otra persona)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. ¿Cuenta chistes o hace comentarios que no parecen graciosos a los demás pero que a él le parecen divertidos?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. ¿Hace travesuras infantiles tales como pellizcar o jugar a "pilla pilla" para divertirse?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. ¿Tiene tendencia a hacerse el importante o dice tener más habilidades o riquezas de las que tiene en realidad?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. ¿Muestra algún otro signo de sentirse demasiado bien o feliz?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Si la respuesta es afirmativa, determine la frecuencia y gravedad de esta conducta

Frecuencia

1. Ocasionalmente (menos de una vez por semana)
2. A menudo (aproximadamente una vez por semana)
3. Frecuentemente (varias veces por semana pero no cada día)
4. Muy frecuentemente (una o más veces por día)

Gravedad

1. Leve (parecen inofensivas y no perduran mucho)
2. Moderada (son angustiantes para el paciente)
3. Marcada (alteran mucho el orden previsto y la conducta)

Distrés. Graduar si esta conducta resulta emocionalmente dolorosa o penosa para el familiar o la persona cuidadora

1. Nada
2. Leve
3. Moderada
4. Marcada
5. Extrema

Apatía / Indiferencia

(Recuerde que la valoración debe hacerla siempre la persona cuidadora)

¿Ha perdido interés por lo que le rodea?

¿Ha perdido interés por hacer cosas o ha perdido motivación para empezar actividades nuevas?

¿Tiene más dificultad para participar en una conversación o en tareas domésticas?

¿Está apático o indiferente?

No o No aplicable: pase a la siguiente pregunta global. **Sí,** continúe con estas preguntas.

	No	Sí	NS
1. ¿Parece menos espontáneo y activo que de costumbre?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ¿Es difícil que inicie una conversación?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. ¿Es menos cariñoso o emotivo de lo que solía ser?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. ¿Colabora menos que antes en las labores domésticas?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. ¿Parece menos interesado en las actividades o planes de los demás?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. ¿Ha perdido el interés por sus amigos y familiares?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. ¿Se muestra menos entusiasta por sus aficiones o preferencias?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. ¿Muestra cualquier otra señal de que le interesa poco hacer cosas nuevas?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Si la respuesta es afirmativa, determine la frecuencia y gravedad de la apatía

Frecuencia

1. Ocasionalmente (menos de una vez por semana)
2. A menudo (aproximadamente una vez por semana)
3. Frecuentemente (varias veces por semana pero no cada día)
4. Muy frecuentemente (una o más veces por día)

Gravedad

1. Leve (parecen inofensivas y no perduran mucho)
2. Moderada (son angustiantes para el paciente)
3. Marcada (alteran mucho el orden previsto y la conducta)

Distrés. Graduar si esta conducta resulta emocionalmente dolorosa o penosa para el familiar o la persona cuidadora.

1. Nada
2. Leve
3. Moderada
4. Marcada
5. Extrema

Desinhibición

(Recuerde que la valoración debe hacerla siempre la persona cuidadora)

¿Parece actuar de forma impulsiva, sin pensar?

¿Hace o dice cosas que generalmente no se hacen o dicen en público?

¿Hace cosas que resultan embarazosas para usted u otras personas?

No o No aplicable: pase a la siguiente pregunta global. **Sí,** continúe con estas preguntas.

	No	Sí	NS
1. ¿Actúa de forma impulsiva, aparentemente sin tener en cuenta las consecuencias?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ¿Habla con desconocidos como si los conociera?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. ¿Dice cosas inconvenientes que pueden herir los sentimientos de las personas con las que habla?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. ¿Usa expresiones ordinarias (vulgares) o hace comentarios sexuales que antes no hacía?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. ¿Habla abiertamente sobre temas muy personales o privados que habitualmente no se comentan en público?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. ¿Se toma ciertas libertades, toca o abraza a los demás de una forma que no va de acuerdo con su carácter?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. ¿Muestra otros signos de pérdida de control de sus impulsos?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Si la respuesta es afirmativa, determine la frecuencia y gravedad de la desinhibición

Frecuencia

1. Ocasionalmente (menos de una vez por semana)
2. A menudo (aproximadamente una vez por semana)
3. Frecuentemente (varias veces por semana pero no cada día)
4. Muy frecuentemente (una o más veces por día)

Gravedad

1. Leve (parecen inofensivas y no perduran mucho)
2. Mocerada (son angustiantes para el paciente)
3. Marcada (alteran mucho el orden previsto y la conducta)

Distrés. Graduar si esta conducta resulta emocionalmente dolorosa o penosa para el familiar o la persona cuidadora.

1. Nada
2. Leve
3. Mocerada
4. Marcada
5. Extrema

Irritabilidad / Labilidad

(Recuerde que la valoración debe hacerla siempre la persona cuidadora)

¿Se irrita o enfada con facilidad?

¿Cambia de humor muy fácilmente?

¿Es anormalmente impaciente o intolerante?

Nos referimos a su reacción de frustración frente a sus fallos de memoria o su incapacidad para efectuar tareas comunes. Nos interesa saber si el paciente se muestra anormalmente irritable, impaciente o con cambios rápidos de humor en relación a su forma de ser previa.

No o No aplicable: pase a la siguiente pregunta global. **Sí,** continúe con estas preguntas.

	No	Sí	NS
1. ¿Tiene mal genio, con reacciones "fuera de tono" por pequeñas cosas?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ¿Cambia de humor de forma rápida, encontrándose bien en un momento y enfadado al minuto siguiente?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. ¿Tiene accesos bruscos de cólera?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. ¿Es impaciente, con problemas para adaptarse a retrasos o esperas en las actividades previstas?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. ¿Es maniático e irritable?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. ¿Discute con frecuencia y es difícil llevarse con él?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. ¿Muestra cualquier otro signo de irritabilidad?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Si la respuesta es afirmativa, determine la frecuencia y gravedad de la irritabilidad o labilidad

Frecuencia

1. Ocasionalmente (menos de una vez por semana)
2. A menudo (aproximadamente una vez por semana)
3. Frecuentemente (varias veces por semana pero no cada día)
4. Muy frecuentemente (una o más veces por día)

Gravedad

1. Leve (parecen inofensivas y no perduran mucho)
2. Moderada (son angustiantes para el paciente)
3. Marcada (alteran mucho el orden previsto y la conducta)

Distrés. Graduar si esta conducta resulta emocionalmente dolorosa o penosa para el familiar o la persona cuidadora.

1. Nada
2. Leve
3. Moderada
4. Marcada
5. Extrema

Conducta motora aberrante

(Recuerde que la valoración debe hacerla siempre la persona cuidadora)

¿Pasea de un lado a otro, hace cosas una y otra vez tales como abrir armarios o cajones, o repetidamente recoge cosas o enreda hilos o cordones?

No o No aplicable: pase a la siguiente pregunta global. **Si,** continúe con estas preguntas.

	No	Si	NS
1. ¿Camina por dentro de casa sin motivo aparente?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ¿Actúa como si buscara algo, revolviéndolo todo, abriendo y vaciando cajones, armarios?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. ¿Se pone o quita ropa repetidamente?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. ¿Efectúa actividades repetitivas o "hábitos" que lleva a cabo una y otra vez?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. ¿Está ocupado en actividades repetitivas tales como tocar botones, recoger cosas, enredar hilo, etc.?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. ¿Se mueve nerviosamente y en exceso, parece incapaz de estar quieto hace retotar el pie o golpea con los dedos de forma casi continua?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. ¿Hace alguna otra actividad de forma repetida?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Si la respuesta es afirmativa, determine la frecuencia y gravedad de esta conducta

Frecuencia

1. Ocasionalmente (menos de una vez por semana)
2. A menudo (aproximadamente una vez por semana)
3. Frecuentemente (varias veces por semana pero no cada día)
4. Muy frecuentemente (una o más veces por día)

Gravedad

1. Leve (parecen inofensivas y no perduran mucho)
2. Moderada (son angustiantes para el paciente)
3. Marcada (alteran mucho el orden previsto y la conducta)

Distrés. Graduar si esta conducta resulta emocionalmente dolorosa o penosa para el familiar o la persona cuidadora.

1. Nada
2. Leve
3. Moderada
4. Marcada
5. Extrema

Sueño

(Recuerde que la valoración debe hacerla siempre la persona cuidadora)

¿Tiene dificultades para dormir? No considerar como tal si el paciente simplemente se levanta 1 ó 2 veces por la noche para ir al baño y vuelve a quedarse dormido inmediatamente.

¿Está levantado por la noche?

¿Pasea de un lado a otro por la noche, se viste o le molesta para dormir?

No o No aplicable: pase a la siguiente pregunta global. **Sí,** continúe con estas preguntas.

	No	Sí	NS
1. ¿Tiene dificultades para quedarse dormido?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ¿Se levanta durante la noche? (No considerar como tal si el paciente simplemente se levanta 1 ó 2 veces por la noche para ir al baño y vuelve a quedarse dormido inmediatamente)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. ¿Pasea de un lado a otro sin propósito durante la noche o efectúa actividades inadecuadas durante la noche?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. ¿Le despierta durante la noche?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. ¿Se despierta durante la noche, se viste y planea salir de casa pensando que es por la mañana y momento de empezar el día?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. ¿Se levanta demasiado pronto por la mañana? (Más temprano de lo habitual en él)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. ¿Duerme en exceso durante el día?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. ¿Tiene alguna otra conducta nocturna que le preocupe a usted y no hayamos comentado?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Si la respuesta es afirmativa, determine la frecuencia y gravedad de la alteración del sueño

Frecuencia

1. Ocasionalmente (menos de una vez por semana)
2. A menudo (aproximadamente una vez por semana)
3. Frecuentemente (varias veces por semana pero no cada día)
4. Muy frecuentemente (una o más veces por día)

Gravedad

1. Leve (parecen inofensivas y no perduran mucho)
2. Moderada (son angustiantes para el paciente)
3. Marcada (alteran mucho el orden previsto y la conducta)

Distrés. Graduar si esta conducta resulta emocionalmente dolorosa o penosa para el familiar o la persona cuidadora.

1. Nada
2. Leve
3. Moderada
4. Marcada
5. Extrema

Apetito y alteraciones en la alimentación

(Recuerde que la valoración debe hacerla siempre la persona cuidadora)

¿Ha tenido algún cambio en el apetito, peso o hábitos alimentarios? Considerar NS si el paciente está incapacitado y tiene que ser alimentado.

¿Ha habido algún cambio en el tipo de comida que prefiere?

No o No aplicable: pase a la siguiente pregunta global. **Sí,** continúe con estas preguntas.

	No	Sí	NS
1. ¿Ha perdido el apetito?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ¿Ha tenido un aumento de apetito?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. ¿Ha perdido peso?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. ¿Ha aumentado de peso?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. ¿Ha habido cambios en su conducta alimentaria tales como ponerse demasiada comida en la boca a la vez?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. ¿Ha habido un cambio en la clase de comida que le gusta tal como comer demasiados dulces u otros tipos específicos de comidas?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. ¿Ha desarrollado conductas alimentarias tales como comer exactamente el mismo tipo de comida cada día o comer la comida exactamente en el mismo orden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. ¿Ha habido cualquier otro cambio en el apetito o comida?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Si la respuesta es afirmativa, determine la frecuencia y gravedad de esta conducta

Frecuencia

1. Ocasionalmente (menos de una vez por semana)
2. A menudo (aproximadamente una vez por semana)
3. Frecuentemente (varias veces por semana pero no cada día)
4. Muy frecuentemente (una o más veces por día)

Gravedad

1. Leve (parecen inofensivas y no perduran mucho)
2. Moderada (son angustiantes para el paciente)
3. Marcada (alteran mucho el orden previsto y la conducta)

Distrés. Graduar si esta conducta resulta emocionalmente dolorosa o penosa para el familiar o la persona cuidadora

1. Nada
2. Leve
3. Moderada
4. Marcada
5. Extrema

Anexo 6. Escala de depresión geriátrica de Yesavae (versión reducida)

	Si	No
1. ¿Está satisfecho/a con su vida?	0	1
2. ¿Ha abandonado muchas de sus actividades e intereses?	1	0
3. ¿Nota que su vida está vacía?	1	0
4. ¿Se encuentra a menudo aburrido?	1	0
5. ¿La mayor parte del tiempo está de buen humor?	0	1
6. ¿Tiene miedo que le pase algo malo?	1	0
7. ¿Se siente feliz la mayor parte del tiempo?	0	1
8. ¿Se siente a menudo abandonado/a?	1	0
9. ¿Prefiere quedarse en casa en lugar de salir y hacer cosas?	1	0
10. ¿Cree que tiene más problemas de memoria que la mayoría de la gente?	1	0
11. ¿Cree que vivir es maravilloso?	0	1
12. ¿Le es difícil poner en marcha proyectos nuevos?	1	0
13. ¿Se encuentra lleno de energía?	0	1
14. ¿Cree que su situación es desesperada?	1	0
15. ¿Cree que los otros están mejor que Vd.?	1	0

- Normal: 0-5
- Depresión leve: 6-9
- Depresión establecida: >9

Anexo 7. Escala IDDD (interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia)

1. No necesita ayuda o no hay cambios en la ayuda que necesita
2. A veces necesita ayuda o necesita ayuda con más frecuencia
3. (Casi) siempre necesita ayuda o necesita ayuda con mucha más frecuencia
8. Nunca ha realizado la actividad / ya no la realizaba antes
9. El cuidador no puede juzgar la iniciativa o el desarrollo de actividades

Cuidado personal

- | | | | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1. Tiene usted que decirle que se lave (tener iniciativa para lavarse, no solamente las manos o la cara sino también todo el cuerpo) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 2. Ha de ayudarlo a lavarse (encontrar el jabón, enjabonarse, y enjuagarse el cuerpo) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 3. Ha de decirle que se debería secar (tener iniciativa en secarse, por ejemplo, buscando o yéndole a buscar la toalla) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 4. Ha de ayudarlo a secarse (secarle partes del cuerpo) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 5. Ha de decirle usted que debería vestirse (tener iniciativa en vestirse, por ejemplo dirigiéndose al armario) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 6. Debe ayudarlo a vestirse (poniéndole las prendas adecuadamente) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 7. Debe ayudarlo a abrocharse los zapatos, usar cremalleras o botones | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 8. Debe usted decirle que se debería cepillar los dientes o peinarse (iniciativa) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 9. Debe usted ayudarlo a cepillarse los dientes | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 10. Debe usted ayudarlo a peinarse | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 11. Debe decirle que debe comer (tener iniciativa en comer, en caso de que la comida sea proporcionada por otros, se debe preguntar si tendría iniciativa espontánea) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 12. Debe usted ayudarlo a preparar una rebanada de pan | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 13. Debe usted ayudarlo a cortar carne o patatas | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 14. Debe usted ayudarlo a beber o comer | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 15. Debe decirle que vaya al wc (tener la iniciativa de ir al wc cuando sea necesario) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 16. Debe ayudarlo en el wc (desvestirse, usar el wc, usar el papel higiénico) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |

Actividades complejas

- | | | | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 17. Debe usted ayudarlo a orientarse en casa (encontrar las distintas habitaciones) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 18. Debe usted ayudarlo a orientarse en entornos familiares fuera de casa | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 19. Tiene iniciativa de comprar con la misma frecuencia que antes (tener la iniciativa de calcular lo que necesita) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 20. Ha de ayudarlo a comprar (orientándole en las tiendas, obteniendo los productos en la cantidad necesaria) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 21. Debe usted, o el empleado de la tienda, decirle que ha de pagar | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 22. Ha de ayudarlo usted, o el empleado de la tienda, en el acto de pagar (saber cuánto debe pagar y cuánto le han de devolver) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 23. Tiene interés en el periódico, libros o correo con la misma frecuencia que antes | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 24. Debe usted ayudarlo en la lectura (entender el lenguaje escrito) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 25. Debe usted ayudarlo a escribir una carta o postal o a rellenar un impreso (escribiendo más de una frase) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 26. Es capaz de empezar una conversación con otra persona con la misma frecuencia que antes | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 27. Debe usted ayudarlo a expresarse verbalmente | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 28. Es capaz de poner atención en una conversación con otra persona con la misma frecuencia que antes | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 29. Debe usted ayudarlo a comprender el lenguaje hablado | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 30. Tiene iniciativa en usar el teléfono con la misma frecuencia que antes (en responder al teléfono o llamando a alguien) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 31. Debe usted ayudarlo en el uso del teléfono (respondiendo o llamando a alguien) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 32. Debe usted ayudarlo a buscar cosas por casa | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |
| 33. Debe usted decirle que apague el gas o la cafetera | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 |

Rango de puntuación: 33-99.

>36 puntos: déficit cognitivo leve (separa GDS2 de GDS3)