INSTITUT GUTTMANN
HOSPITAL DE NEUROREHABILITACIÓ
Institut Universitari adscrit a la UAB

TRABAJO FINAL DE MASTER EN NEUROREHABILITACIÓN
8º EDICIÓN

ESTIMULACIÓN CEREBRAL NO INVASIVA EN ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

SARA YEPES TORO

TUTOR: JOSEP MARIA TORMO MUÑOZ

Tabla de contenido

1. ABSTRACT ... 3

2. ANTECEDENTES ... 4

2.1. EL SISTEMA NERVIOSO COMO UNA RED NEURONAL DE INTEGRACIÓN SENSORIO-MOTORA ... 4

2.1.1. Teoría reticular de fuster ... 4

2.1.2. Anatomía comparativa - organización jerárquica ... 4

2.2. ORGANIZACIÓN DE LOS CÓGNITOS ... 5

2.2.1. Funciones cognitivas ... 5

2.2.2. Organización jerárquica según modelo de luria ... 6

Zona primaria de Luria ... 6

Zona secundaria de Luria ... 6

Zona terciaria de Luria ... 6

2.2.3. Modelos de estructuración según bloques funcionales ... 6

Primer bloque funcional ... 6

Segundo bloque funcional ... 6

Tercer bloque funcional ... 6

2.3. CREACIÓN DE NUEVOS RECUERDOS ... 7

2.3.1. Tipos de memoria ... 7

2.3.2. Sistema amigdalino ... 7

2.3.3. Cambios sinápticos ... 7

2.4. ALTERACIÓN DE LA RED NEURONAL ... 8

2.4.1. Salud cerebral y reserva cognitiva ... 8

2.4.2. Daño neuronal ... 8

2.4.3. La enfermedad de Alzheimer como principal demencia ... 8

2.5. ABORDAJE TERAPEUTICO ... 9

2.5.1. Fármacos ... 10

2.5.2. Entrenamiento cognitivo ... 10

2.5.3. Estimulación cerebral no invasiva ... 11

Estimulación eléctrica transcraneal ... 11

Estimulación magnética transcraneal ... 12

3. HIPÓTESIS ... 12

4. OBJETIVOS ... 13

5. MÉTODO ... 13

5.1. DISEÑO ... 13

5.2. CONDICIONES COMPARADAS ... 14

5.3. SUJETOS DE ESTUDIO ... 14

5.3.1. Criterios de inclusión ... 14

5.3.2. Criterios de exclusión ... 14

5.4. VARIABLES ... 15

5.5. CONSENTIMIENTO INFORMADO ... 15

5.6. EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA ... 15

5.6.1. Evaluación del déficit cognitivo (Ver anexo 4) ... 15

5.7. REHABILITACIÓN COGNITIVA ... 15

5.8. ESTIMULACIÓN CEREBRAL NO INVASIVA ... 16

5.8.1. Estimulación eléctrica de ruido aleatorio transcraneal (trns) ... 16

5.8.2. Estimulación magnética transcraneal repetitiva (rtms) ... 16

5.9. RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS ... 17

5.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO ... 17

5.11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO ... 18

6. PLAN DE TRABAJO 18
6.1. ELABORACIÓN DE PROTOCOLOS 18
6.2. RECLUTAMIENTO DE PACIENTES Y OBTENCIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO 18
6.3. FASE CLÍNICA 19
6.4. ANÁLISIS DE RESULTADOS 19
6.5. DIFUSIÓN 19
7. RESULTADOS ESPERADOS 19
7.1. CONDICIÓN A VS H. 19
7.2. CONDICIÓN A/H VS B/C 19
7.3. CONDICIONES D/E VS A/B/C/H 20
7.4. CONDICIÓN D/E VS F/G 20
7.5. CONDICIÓN B/D VS C/E 21
8. CONCLUSIONES 21
6. BIBLIOGRAFÍA 22
ANEXO 1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA. 24
ANEXO 2. CAPACIDADES COGNITIVAS. 28
ANEXO 3. CAPACIDADES COGNITIVAS ALTERADAS. 33
ANEXO 4. TEST DE EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA. 40
ANEXO 5. TABLA RESUMEN DE ESTUDIOS PREVIOS. 46

1. Abstract

El sistema nervioso funciona como una red neuronal de integración sensorio-motora donde se representa cualquier interacción entre nosotros y el medio. El conjunto de redes neuronales que dan soporte físico a cada una de estas representaciones (integraciones sensoriales y motoras) han sido definidas por Joaquín Fuster como cógnitos o redes cognitivas. Cada cógnito representaría una unidad de conocimiento o de memoria en la corteza cerebral, siendo la experiencia y el aprendizaje lo que ayuda a formar y madurar estas redes cognitivas, creando redes más extensas y eficientes, optimizando el funcionamiento cerebral y formando la memoria.

La formación de cualquier tipo de memoria en la corteza cerebral es un proceso plástico, la modulación sináptica de cógnitos resulta de la interacción de estos con el medio ambiente, que inducen cambios en la conectividad cortical, resultando la expansión y diferenciación de las redes neuronales corticales. La educación es el aprovechamiento de estos procesos corticales facilitando la adquisición de nuevos conocimientos.

Pero todo este funcionamiento neuronal, toda esta estructura se puede ver alterada, normalmente a partir de la tercera década de la vida se produce un deterioro generalizado de la capacidad de representación y evocación, afectando a la capacidad para adquirir memoria y recordarla. Al principio este deterioro es muy lento, pero existen enfermedades adquiridas o degenerativas que alteran este funcionamiento.

Un tipo de deterioro cognitivo que se produce en las personas es la enfermedad de Alzheimer (EA), es una enfermedad neurodegenerativa causada por una alteración del patrón de conexiones de la red neuronal producido por un acumulación de la proteína amiloide. Con el tiempo, la enfermedad de Alzheimer afecta a la mayoría de las áreas del cerebro. Esto es debido a un efecto secundario a la imposibilidad de crear nuevas redes corticales

En los últimos años se ha observado que es posible optimizar la eficiencia de las conexiones sinápticas mediante técnicas de estimulación cerebral no invasiva, como la estimulación eléctrica transcraneal (EET) o la estimulación magnética transcraneal (EMT).

2. Antecedentes

2.1. El sistema nervioso como una red neuronal de integración sensorio-motora

2.1.1. Teoría reticular de Fuster

El sistema nervioso funciona como una red neuronal de **integración sensorio-motora** donde se regula la interacción entre la persona y el medio. Esta información incluye, desde las sensaciones y movimientos más sencillos, a las conductas y conceptos más complejos, estructurados e integrados de forma jerárquica. El conjunto de redes neuronales que dan soporte físico a cada una de estas representaciones (integraciones sensoriales y motoras) han sido definidas por Joaquín Fuster como **cógnitos o redes cognitivas**. Cada cógnito representaría una unidad de conocimiento o de memoria en la corteza cerebral, siendo la experiencia y el aprendizaje lo que ayuda a formar y madurar estas redes cognitivas, creando redes más extensas y eficientes, optimizando el funcionamiento cerebral y formando la memoria. (1)

El aprendizaje se debe a la modulación sináptica de la membrana neuronal gracias a la **facilitación sináptica**, este mecanismo facilita la formación de cógnitos o redes cognitivas mediante la asociación de estímulos. Para que se formen estas nuevas redes se necesita la integridad funcional de ciertas estructuras límbicas. Los núcleos amigdalinos confieren a los cógnitos corticales información emocional relevante de los estímulos externos e internos para formar una memoria más consolidada. Los estímulos externos sensorio-motores no solo se asocian entre sí, sino que también se asocian con redes corticales preestablecidas, es decir estos estímulos externos, que crean cógnitos nuevos, se añaden a los viejos, modificando y consolidando la memoria emocional y ejecutiva. Todo esto ocurre por la formación de nuevas sinapsis y refuerzo de las existentes, tal y como dijo Cajal. (2)

La formación de cualquier tipo de memoria en la corteza cerebral es un proceso plástico, la modulación sináptica de cógnitos resulta de la interacción de estos con el medio ambiente, que inducen cambios en la conectividad cortical, resultando la expansión y diferenciación de las redes neuronales corticales. La educación es el aprovechamiento de estos procesos corticales facilitando la adquisición de nuevos conocimientos. (3)

2.1.2. Anatomía comparativa - organización jerárquica

El sistema nervioso está formado por diferentes niveles, estos niveles están organizados de forma anterior-posterior, en la parte más anterior tenemos la parte motora y en la parte más posterior la sensorial. Pero a la vez esta organización mantiene una estructura jerárquica de complejidad creciente.
La gran mayoría de los animales existentes son bilaterales. La forma fundamental del cuerpo bilateral es un tubo con una cavidad intestinal hueca que va desde la boca hasta el ano, y un cordón nervioso con un ganglio especialmente grande en la parte frontal, llamado " cerebro " (4).

Inicialmente se encontraba un sistema nervioso reticular**,** en forma de red difundida. Este tipo de organización no implica conexiones con una estructura situada centralmente del tipo de un encéfalo.

A partir de los gusanos encontramos una tendencia creciente a la centralización, de manera que el SN se organiza como un sistema nervioso ganglionar:

- El SN es ventral.
- Hay un eje longitudinal con cabeza y cola en los extremos.
- En el extremo de la cabeza hay una agrupación de células nerviosas (ganglios) con tendencia a la especialización (olfato, vista, etc.). Los ganglios son los precursores del SNC.
- Inicio de la segmentación (metámeras). Cada ganglio segmentario recibe información de células sensoriales de la piel y envía impulsos a esa parte del cuerpo.

El sistema nervioso de los vertebrados tiene principalmente dos divisiones: por un lado tenemos el sistema nervioso central, formado por el cerebro y la médula espinal; y el sistema nervioso periférico, formado por 12 pares de nervios craneales y 31 pares de nervios espinales; por último está formado por el sistema nervioso autónomo o involuntario. (5) En el anexo número 1, se explica detalladamente la anatomía del sistema nervioso central, en concreto del cerebro.

2.2. Organización de los cógnitos

2.2.1. Funciones cognitivas

La cognición o las funciones cognitivas son los procesos mentales que nos permiten llevar a cabo cualquier tarea, se llevan a cabo procesos de recepción, selección, transformación, almacenamiento, elaboración y recuperación de la información, lo que permite que los seres humanos puedan interactuar con el mundo que les rodea.
Estas funciones nos permiten lleva a cabo cualquier tarea, están en constante uso y nos permiten aprender y recordar información, integrar la historia e identidad personal, manejar información relativa al momento para saber cómo y a donde dirigirnos, nos permite mantener y distribuir la atención, procesar diferentes estímulos o realizar cálculos mentales. Toda tarea que se realiza requiere del uso de estas funciones cognitivas, todas ellas a la vez y en sintonía, lo que implica millones de conexiones sinápticas que se dan a la vez por todos los lóbulos cerebrales.
Las funciones cognitivas más importantes son la atención, la orientación, la memoria, las gnosias, las funciones ejecutivas, las praxias, el lenguaje, la cognición social y las habilidades visoespaciales, estas están explicadas de forma mas extensa en el anexo numero 2.

Aun que el sistema nervioso funcione como una **red interconectada** de integración sensorio-motora tenemos una **organización jerárquica** de la corteza. Según Luria (6) tenemos tres zonas diferentes, una zona primaria, la zona secundaria y la zona terciaria. Pero también hay una organización funcional formada por tres bloques.

2.2.2. Organización jerárquica según modelo de Luria

Zona primaria de Luria
En esta zona se encuentran las áreas motoras y las áreas sensitivas.
Las áreas motoras se encargan de controlar y regular el movimiento voluntario, envían información a las neuronas motoras de la medula espinal y del tronco del encéfalo.
Las áreas sensitivas son las primeras que reciben señales de las vías sensoriales ascendentes, reciben aferencias de núcleos talámicos y transmiten información desde el telencéfalo basal y el cerebelo. Son áreas unimodales especializadas en la recepción de un solo tipo de información.

Zona secundaria de Luria
Son áreas de proyección de las zonas primarias, están altamente especificadas para una modalidad sensorial.

Zona terciaria de Luria
En estas zonas las modalidades sensoriales están solapadas, hay una integración de la información entre varios sistemas sensoriales y la información ya almacenada.
La corteza heteromodal recoge varias modalidades sensoriales, tiene aferencias de áreas unimodales y aferencias de áreas multimodales.

2.2.3. Modelos de estructuración según bloques funcionales

Primer bloque funcional
Constituido por la formación reticular del tronco del encéfalo, el mesencéfalo, el hipotálamo y el sistema límbico y la formación estriada.
Su función se basa en la activación cortical, los ciclos de vigilia-sueño, los patrones innatos de conducta, las emociones y la elaboración de procesos de memoria.

Segundo bloque funcional
Constituido por los lóbulos parietal, temporal y occipital.
Relacionados principalmente con la recepción de procesamientos, análisis, síntesis y almacenamiento de información sensorial.

Tercer bloque funcional
Constituido por los lóbulos frontales, se relaciona con la formulación de planes y programas de acción, su regulación y la verificación.

Por tanto una función cognitiva como se ha entendido hasta hora no funciona de forma aislada si no que se trata de funciones integradas que comparten elementos comunes de una red neuronal.

2.3. Creación de nuevos recuerdos

2.3.1. Tipos de memoria

Los seres humanos tienes por lo menos dos sistemas cualitativamente diferentes de almacenamiento de la información, la memoria declarativa y la memoria procedimental. La **memoria declarativa** es el almacenamiento y la recuperación de material que está disponible para la conciencia y que se puede expresar mediante el lenguaje. Por otro lado, la **memoria procedimental** no se encuentra disponible para la consciencia.
Pero la memoria también se puede categorizar de forma temporal, de esta forma tendríamos la memoria inmediata y la memoria de trabajo. La **memoria inmediata** es la capacidad habitual para mantener en la mente experiencias durante fracciones de segundo. La **memoria de trabajo**, es la capacidad de mantener la información durante segundos o minutos una vez logrado un objetivo particular, también se denomina memoria a corto plazo. Por último tenemos la **memoria a largo plazo**, está implica la retención de la información de una forma más permanente durante días, semanas o años. (7)

2.3.2. Sistema amigdalino

La amígdala situada en el corazón del telencéfalo se ha relacionado con una amplia gama de funciones cognitivas, como son la emoción, el aprendizaje, la memoria, la atención y los mecanismos perceptivos. El **sistema amigdalino** recibe gran cantidad de información sensorial y visceral de forma ya procesada. Por otro lado cuenta con dos vías de proyección, por un lado la estría terminal caracterizada por ser un haz de fibras con conexiones con el hipotálamo lateral, el núcleo del lecho de la estría terminal, el núcleo accumbens y los núcleos septales; por otro lado, la vía amígdalo-fugal-ventral son el conjunto de fibras que envían la información a diferentes núcleos troncoencefálicos, al núcleo dorsomedial del tálamo, al hipotálamo y a los núcleos septales, al estriado ventral, al giro rostral y al córtex orbitofrontal. (8)

La amígdala es un elemento clave para nuestras experiencias emocionales, su función principal consiste en dar **significado emocional** a los estímulos sensoriales, dotando a las redes neuronales un significado especial, de esta manera la formación de los cógnitos es más fuerte.

2.3.3. Cambios sinápticos

El aprendizaje, como hemos dicho anteriormente, modifica y crea cógnitos nuevos, por tanto estos cógnitos son plásticos y presentan la capacidad de cambiar. Dichos cambios parecen ser resultado de alteraciones producidas en las fuerzas sinápticas de las neuronas que configuran dichos cógnitos, cuando se produce un aumento de fuerza de las sinapsis activadas y se mantienen a largo plazo, hablamos de **potenciación a largo plazo (PLP**). Por tanto la facilitación duradera de la activación de una sinapsis por la estimulación de las neuronas presinápticas con un estímulo de alta frecuencia estable cambios plásticos que consisten en un aumento a largo plazo de los potenciales postsináptica.

Otro fenómeno es lo que se denomina **depresión a largo plazo (DLP).** Se ha observado que si se estimula una neurona en el momento en que su potencial de membrana se encuentra hiperpolarizado o levemente despolarizado, se genera una disminución de su excitabilidad (9).

2.4. Alteración de la red neuronal

2.4.1. Salud cerebral y reserva cognitiva

El conjunto de conexiones necesarias para la interacción con nuestro entorno de forma correcta, en cada una de las etapas de nuestra vida, se le conoce con el concepto de **Salud Cerebral**. Y a la capacidad de mantener esta capacidad en el tiempo, a pesar de la edad avanzada o de lesiones neurológicas, se conoce con el nombre de **Reserva Cognitiva**.

2.4.2. Daño neuronal

Pero todo este funcionamiento neuronal, toda esta estructura se puede ver alterada. Normalmente a partir de la tercera década de la vida se produce un deterioro generalizado de la capacidad de representación y evocación, afectando a la capacidad para adquirir memoria y recordarla.
Al principio este deterioro es muy lento, pero existen enfermedades de diferente índole que generan una demencia que no se corresponde con la edad del paciente. Estas enfermedades pueden ser de tipo traumático como las producidas a causa de un traumatismo cráneo encefálico o un accidente cerebrovascular, o enfermedades metabólicas que alteran la conexión neuronal como las producidas en las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer o el Parkinson.
En los estados avanzados del envejecimiento normal o, en una edad más temprana, como consecuencia de la demencia, el deterioro se hace más rápido y afecta sobre todo a las asociaciones tenues y específicas, mientras que las memorias abstractas son más accesibles dado que tienen múltiples asociaciones.

Distintos estudios demuestran que no todas las personas muestran el mismo grado de deterioro a la misma edad, o que no todas las personas desarrollan la misma gravedad clínica, ante una misma lesión estructural, en el grado de la demencia. Hay personas que mantienen casi intacta su capacidad de procesamiento de información, aún en edades muy avanzadas. Otras personas, pese a demostrarse un daño neuronal avanzado, no llegan a presentar las manifestaciones clínicas de la demencia, o lo hacen de forma muy leve.

2.4.3. La enfermedad de Alzheimer como principal demencia

Un tipo de deterioro cognitivo que se produce en las personas es la **enfermedad de Alzheimer (EA**), también denominada mal de Alzheimer o demencia senil de tipo Alzheimer, es una enfermedad neurodegenerativa causada por una alteración del patrón de conexiones de la red neuronal producido por un acumulación de la **proteína**

amiloide, cuando estos filamentos de proteína se agrupan, parecen tener un efecto tóxico en las neuronas alterando la comunicación entre estas.

La EA se manifiesta como una alteración de la capacidad de representación e interacción con el entorno, hay una incapacidad de crear nuevas conexiones neuronales, nuevos cógnitos, por tanto se pierde la capacidad de general nuevos aprendizajes. Por tanto se produce una **pérdida progresiva de las funciones cognitivas**, aparecen trastornos conductuales y con el tiempo hasta la incapacidad de llevar a cabo las tareas más simples. En el anexo numero 3 se explica detalladamente las alteraciones cognitivas que se pueden dar ante cualquier daño neurológico.

La enfermedad de Alzheimer tiende a desarrollarse lentamente y empeora de forma gradual a lo largo de varios años. Con el tiempo, la enfermedad de Alzheimer afecta a la mayoría de las áreas del cerebro. Esto es debido a un efecto secundario a la imposibilidad de crear nuevas redes corticales, como hemos explicado anteriormente, la creación de nuevos cógnitos implica la conexión con cógnitos previos, modificando y consolidando estos. Ante la imposibilidad de crear nuevos cógnitos, los cógnitos previos entran en desuso, dado que ya no se usan y no se fortalecen las conexiones que hay entre ellos. Por este motivo al final la persona presenta un deterioro que cada vez progresa de forma más deteriorante.

Hay cinco etapas asociadas con la enfermedad de Alzheimer, es un proceso continuo. Cada persona tiene una experiencia diferente con la enfermedad de Alzheimer y sus síntomas.

La tasa de evolución de la enfermedad de Alzheimer varía ampliamente. En promedio, las personas con enfermedad de Alzheimer viven entre tres y 11 años después del diagnóstico. El grado de deterioro en el momento del diagnóstico puede afectar la esperanza de vida (10).

2.5. Abordaje terapéutico

La enfermedad de Alzheimer representa más del 60% de todas las demencias, y es la **forma más común de demencia** en todo el mundo (50-70%), se estima que afectará a 65,7 millones de personas para el año 2030. Según las estimaciones a fecha de 2018, en España la enfermedad afectaba a aproximadamente el 5% de la población mayor de 60 años, a alrededor del 20% de los mayores de 80 años y a el 30% de los mayores de 90 años (11).

Ante los datos epidemiológicos observados, es necesario encontrar un tratamiento rehabilitador donde se promueve la plasticidad neural, induciendo un aumento cognitivo significativo, sobretodo en sujetos que tienen riesgo o tienen una demencia leve.

La **rehabilitación** es necesaria cundo fallan las conexiones internas del cógnito y es necesario **optimizar la conexiones existentes** para permitir el acceso a la información almacenada en estos. Hay que recurrir por tanto a la plasticidad, hay que optimizar las redes existentes. Esto se puede realizar des de dos enfoques, un primer enfoque se basa en que la modulación de una función elemental, provocará una modificación de las

demás funciones; o un segundo enfoque basado en que la modulación de una función cognitiva compleja, provocará una modificación de una función elemental.

2.5.1. Fármacos

En el caso concreto de la enfermedad de Alzheimer, sobre todo en las fases incipientes o precoces de la enfermedad, se ha observado la posibilidad de influir sobre estas conexiones, optimizando la capacidad de representación de la información y, por tanto, la sintomatología. Mediante la administración de fármacos que mejoran la eficiencia de las conexiones sinápticas y tareas de entrenamiento cognitivo para potenciar la atención, la memoria o las funciones ejecutivas. Este tratamiento puede brindar a las personas bienestar, dignidad e independencia durante un período más largo de tiempo.

Los medicamentos llamados inhibidores de colinesterasa son recetados para el tratamiento de los **síntomas de grado leve a moderado**, estos son Razadyne® (galantamina), Exelon®(rivastigmina) y Aricept® (donepezilo). Las investigaciones indican que éstos previenen la descomposición de la acetilcolina, un compuesto químico del cerebro que se cree importante para la memoria y el proceso de pensar. A medida que la enfermedad de Alzheimer progresa, el cerebro produce menos acetilcolina y por lo tanto, con el tiempo, los inhibidores de colinesterasa pueden perder su efecto.

Un medicamento conocido como Namenda® (memantina), un antagonista del N-metil D-aspartato (NMDA), es recetado para el tratamiento de los síntomas de **grado moderado a severo** de la enfermedad de Alzheimer. El efecto principal de este medicamento es disminuir los síntomas, lo que podría permitir a algunas personas mantener ciertas funciones diarias un poco más de lo que lo harían sin el medicamento. Se cree que Namenda® funciona regulando el glutamato, un importante compuesto químico en el cerebro. Cuando es producido en cantidades excesivas, el glutamato puede conducir a la muerte de células del cerebro (14).

2.5.2. Entrenamiento cognitivo

Dado que los fármacos no nos permiten retirar los depósitos de amiloide que se forman en la enfermedad de Alzheimer ni de prevenir su formación, es necesario buscar otras formas de mejorar el funcionamiento de la red neuronal optimizando la eficiencia sináptica de estas.

Actividades cognitivas tales como leer, escribir, participar en grupos de discusión, jugar al domino, a las cartas o al parchis, tocar un instrumento musical o hacer puzzles y crucigramas, son actividades que han demostrado disminuir el riesgo de demencia y enlentecer el avance de la enfermedad (12).
Todo este tipo de actividades se basan en el uso de los diversos **procesos de aprendizaje**, como en el manejo de las **implicaciones psico-afectivas** para mantener las capacidades mentales y la preservación de las capacidades de comunicación que el cerebro mantiene con el exterior, de esta forma intercambiar información y **restaurar cógnitos y funciones que están dañadas**.

Por tanto el entrenamiento cognitivo tratan de mantener la **reserva cognitiva** general del paciente y la recuperación de cogniciones abandonadas debido a la falta de ejercicio intelectual, que se da en envejecimiento, a causa de la jubilación, pérdida de capacidades físicas y sensoriales, etc. Comprende un conjunto variado y multidisciplinar de técnicas de intervención neuropsicológica basadas **en potenciar la plasticidad** de las personas con deterioro cognitivo y así preservar y mejorar su funcionamiento cognitivo, enlenteciéndose el proceso de deterioro (13).

Un programa de entrenamiento cognitivo integral debe:

- Hacer intervención en el área cognitiva conductual y funcional del paciente.
- Mantener las capacidades cognitivas, funcionales y conductuales del paciente que ya tiene deterioro cognitivo y enlentecer el deterioro que se produce a medida que avanza la enfermedad.
- Restaurar las habilidades cognitivas desuso.
- Mejorar el estado funcional de la persona en sus actividades de la vida diaria.
- Controlar los síntomas y prevenir las complicaciones de conducta problemática.
- Promover la actividad social y el bienestar psíquico y físico.

Se tratará de intervenir sobre todos los procesos cognitivos que se encuentran afectados por la EA, como son la memoria a corto plazo, la afectación precoz de las capacidades léxico-semánticas, los diferentes procesos ejecutivos, la percepción visoespacial, entre otros.

2.5.3. Estimulación cerebral no invasiva

En los últimos años se ha observado que es posible optimizar la eficiencia de las conexiones sinápticas mediante técnicas de estimulación cerebral no invasiva, como la estimulación **eléctrica transcraneal (EET)** o la **estimulación magnética transcraneal (EMT)**. Dado que el deterioro cognitivo depende de las redes neuronales que se ven afectadas durante la progresión de la enfermedad, el uso de la estimulación cerebral de forma focal activará las redes neuronales específicas necesarias con el fin de inducir ganancias cognitivas en la EA.

Estimulación eléctrica transcraneal

La estimulación eléctrica transcraneal (EET) suministra una corriente eléctrica, normalmente en un rango de 1 a 2 mA, a través de dos o más electrodos colocados en el cuero cabelludo. Estos electrodos se colocan en la cabeza según el sistema internacional de 10 o 20 puntos, humedecidos en una solución salina que ayudará a disminuir la resistencia eléctrica. De esta forma la corriente penetra en el cráneo y **modula la actividad neuronal** de las regiones cerebrales seleccionadas.

En la estimulación de corriente continua transcraneal (*en inglés transcraneal direct current stimulation*, tDCS) se ha visto que por norma general la corriente anódica aumenta la excitabilidad cortical en la región del cerebro, por el contrario la corriente catódica lo disminuye (15).

Se ha visto que la estimulación eléctrica de ruido aleatorio transcraneal (*en inglés transcraneal random noise stimulation*, tRNS) produce efectos posteriores que pueden

superar a los observados después de la estimulación con tDCS. En el modo de "ruido" de estimulación, se genera un nivel aleatorio de corriente para cada muestra.

La tRNS permite un aumento de la excitabilidad segura, tolerable, selectiva, focal, no invasiva y reversible de la corteza y de bajo costo para los pacientes y por tanto se ha propuesto como una técnica para la modulación de la actividad cerebral. Se ha observado que la estimulación anódica de la corteza prefrontal lateral dorsolateral y de las áreas temporales mejoran el rendimiento de la memoria en sujetos sanos (16).

Estimulación magnética transcraneal

La estimulación magnética transcraneal (TMS, *por siglas en inglés de transcraneal magnetic stimulation*) es una técnica neurofisiológica no invasiva que induce cambios en la actividad cerebral y modifica a largo plazo las redes neuronales, se **aumenta la plasticidad cerebral y se facilita la recuperación o reorganización** de las redes neuronales cuando hay una patología cognitiva (17).

Esta técnica ofrece una corriente que viaja a través de una bobina ubicada sobre el cuero cabelludo. La EMT repetitiva (rTMS, *por siglas en inglés Repetitive transcranial magnetic stimulation*) , produce trenes de varios pulsos a la misma intensidad durante un período de tiempo concreto, esta corriente puede ser de alta frecuencia si es de más de 5 Hz aumentando la excitabilidad cortical o de baja frecuencia si es menor a 1Hz disminuyendo la excitabilidad cortical (18). Aplicada repetitivamente, esta técnica es capaz de **modular la actividad cerebral a largo plazo**, es decir, más allá de la duración de la estimulación. El gran avance del rTMS se encuentra en la capacidad para inducir cambios en la excitabilidad cortical, lo que aumenta la capacidad plástica del cerebro y facilita la recuperación o reorganización de las redes neurales afectadas. La rTMS proporciona al cerebro **una guía** en los procesos de plasticidad, favorece los procesos que resultan especialmente adaptativos e inhibe aquellos que no lo son, de este modo hace posible una mejor recuperación o reorganización de las redes neurales disfuncionales responsables de la función cognitiva alterada (19).
Los efectos de la rTMS se mantienen más allá de la duración de la estimulación en sí, y los beneficios son observables durante minutos, horas e incluso días, gracias a los mecanismos de potenciación y depresión a largo plazo.

3. Hipótesis

Por todos los motivos explicados anteriormente nos planteamos la posibilidad de realizar un estudio con el que se pretende encontrar el mejor método que sirva para la rehabilitación de personas con enfermedad de Alzheimer, buscando que el efecto deteriorante que se produce en esta, sea menor y que la progresión siga un curso más lento.
Por este motivo nos planteamos cinco hipótesis:

1. El entrenamiento cognitivo disminuye el efecto y el progreso deteriorante que se produce en la enfermedad de Alzheimer.
2. La estimulación cerebral no invasiva con tRNS disminuye el efecto y el progreso deteriorante que se produce en la enfermedad de Alzheimer.

3. La estimulación cerebral no invasiva con rTMS disminuye el efecto y el progreso deteriorante que se produce en la enfermedad de Alzheimer.
4. La combinación de estimulación cerebral no invasiva con tRNS y entrenamiento cognitivo, producirá un efecto mayor en la disminución del efecto y del deterioro que se produce en la enfermedad de Alzheimer, en comparación con solo entrenamiento cognitivo o estimulación cerebral no invasiva.
5. La combinación de estimulación cerebral no invasiva con rTMS y entrenamiento cognitivo, producirá un efecto mayor en la disminución del efecto y del deterioro que se produce en la enfermedad de Alzheimer, en comparación con solo entrenamiento cognitivo o estimulación cerebral no invasiva.

4. Objetivos

El principal objetivo del estudio es poder identificar, entre todas las condiciones expuestas, cuales son las 2 con mayor impacto terapéutico para poder diseñar un estudio controlado, aleatorizado y multicéntrico con un número de sujetos mas superior y así poder encontrar mayor evidencia científica de la mejor técnica de rehabilitación en personas con deterioro cognitivo leve en enfermedad de Alzheimer.

Los objetivos que se derivan de estudio son los siguientes:

1. Comprobar que el entrenamiento cognitivo disminuye el efecto y el progreso deteriorante en la enfermedad de Alzheimer.
2. Comprobar que la estimulación cerebral no invasiva con tRNS disminuye el efecto y el progreso deteriorante que se produce en la enfermedad de Alzheimer.
3. Comprobar que la estimulación cerebral no invasiva con rTMS disminuye el efecto y el progreso deteriorante que se produce en la enfermedad de Alzheimer.
4. Comprobar que la combinación de estimulación cerebral no invasiva con tRNS y entrenamiento cognitivo tienen un benefició mayor en la disminución del efecto y del deterioro que se produce en la enfermedad de Alzheimer.
5. Comprobar que la combinación de estimulación cerebral no invasiva con rTMS y entrenamiento cognitivo tienen un benefició mayor en la disminución del efecto y del deterioro que se produce en la enfermedad de Alzheimer.
6. Comparar si hay mayor benefició con el uso de tRNS o rTMS solo con la estimulación cerebral no invasiva.
7. Comparar si hay mayor benefició con el uso de tRNS o rTMS en la combinación de estimulación cerebral no invasiva y entrenamiento cognitivo.

5. Método

5.1. Diseño

Ensayo clínico longitudinal aleatorizado con placebo, siguiendo las pautas de la iniciativa CONSORT para no intervención farmacológicas.

5.2. Condiciones comparadas

Condición A: Entrenamiento cognitivo.
Condición B: tRNS.
Condición C: rTMS .
Condición D: Entrenamiento cognitivo + tRNS.
Condición E: Entrenamiento cognitivo + rTMS.
Condición F: Entrenamiento cognitivo + tRNS simulada.
Condición G: Entrenamiento cognitivo + rTMS simulada.
Condición H: Ninguna intervención.

Los pacientes serán aleatorizados en ocho grupos, dependiendo de su inclusión en el estudio.

- Grupo 1: Condición A.
- Grupo 2: Condición B.
- Grupo 3: Condición C.
- Grupo 4: Condición D.
- Grupo 5: Condición E.
- Grupo 6: Condición F.
- Grupo 7: Condición G.
- Grupo 8: Condición H.

5.3. Sujetos de estudio

Para el estudio se necesita un mínimo de 10 pacientes por condición par poder obtener resultados viables, dado que se estima un nivel de abandono del 20%, se aumenta este 20% en cada condición, por tanto seria necesario un total de 96 pacientes con enfermedad de Alzheimer diagnosticada con afectación leve.

5.3.1. Criterios de inclusión

- Obtener un puntuación en el MEC entre 20-25.
- Edad > 65 años.
- Deterioro cognitivo leve objetivado por exploración neuropsicológica.
- Consentimiento informado para participar en el estudio del paciente.

5.3.2. Criterios de exclusión

- Realizar tratamiento neuropsicológico externo durante el transcurso del ensayo.
- Alteración de la percepción que incapacite el uso de tecnologías.
- Alteraciones psiquiátricas, neurológicas o sistémicas que afectan al sistema nervioso central.
- Historia de abusos de sustancias.

5.4. Variables

Establecimiento cognitivo basado en la exploración neuropsicológica. El grado se establecerá en la diferencia entre el grado de deterioro inicial y el grado de deterioro al finalizar el tratamiento y el grado de deterioro tras dos años de tratamiento.

5.5. Consentimiento informado

Todos los participantes serán informados al principio sobre las características, los objetivos y las implicaciones de su participación, y así obtener su consentimiento para participar en el ensayo.
Proporcionaremos un documento que describa ventajas y desventajas potenciales, la duración del estudio y los procedimientos a aplicar.
Además, explicaremos con mucha precisión todas las medidas relacionadas con la protección de datos y el derecho de los participantes a rechazar su participación en el juicio sin consecuencias. Todos los protocolos serán aprobados por la Ética Comité.

5.6. Exploración neuropsicológica

Se administraran tres evaluaciones neuropsicológicas, antes del inicio del ensayo, al finalizar el ensayo y al año de seguimiento.

5.6.1. Evaluación del déficit cognitivo (Ver anexo 4)

- El nivel de deterioro cognitivo se evaluará con el test Mini-Examen Cognoscitivo de Lobo et al, 1979, **(MEC**).
- El déficit neuropsicológico se evaluará con la prueba Alzheimer's Disease Assessment Scale (**ADAS-cog**).

5.7. Rehabilitación cognitiva

El estudio se llevará a cabo utilizando la plataforma de telerehabilitación cognitiva, "Guttmann, NeuroPersonalTrainer® (GNPT)", que permite el diseño de programas de rehabilitación estructurados, basado en el déficit cognitivo de cada paciente, monitoreo en tiempo real y ajuste automático de dificultad para el nivel de ejecución de cada paciente. GNPT proporciona una interfaz para el desarrollo de terapias para cada función cognitiva y subfunción. La misma interfaz permite la visualización de resultados, indicando por medio de un código de color, la ejecución, total o parcial, de la sesión, y el nivel de ejecución de la tarea.
Un neuropsicólogo establecerá cada plan terapéutico personalizado, estructurado a partir del déficit neuropsicológico de cada paciente.

Los pacientes recibirán una sesión de rehabilitación, entre 45 y 60 minutos de longitud, repartidas de la siguiente manera.

- Grupo 1: 24 sesiones de entrenamiento cognitivo, 3 por semana durante 8 semanas.
- Grupo 2: 24 sesiones de tRNS, 3 por semana durante 8 semanas.
- Grupo 3: 24 sesiones de rTMS, 3 por semana durante 8 semanas.

- Grupo 4: 24 sesiones de entrenamiento cognitivo + tRNS, 3 por semana durante 8 semanas, de las cuales 16 serán con tRNS.
- Grupo 5: 24 sesiones de entrenamiento cognitivo + rTMS, 3 por semana durante 8 semanas, de las cuales 16 serán con rTMS.
- Grupo 6: 24 sesiones de entrenamiento cognitivo + tRNS simulada, 3 por semana durante 8 semanas, de las cuales 16 serán con tRNS simulada.
- Grupo 7: 24 sesiones de entrenamiento cognitivo + rTMS simulada, 3 por semana durante 8 semanas, de las cuales 16 serán con rTMS simulada.

El grupo numero 8 no recibirá ningún tipo de intervención neuropsicológica.

5.8. Estimulación cerebral no invasiva

5.8.1. Estimulación eléctrica de ruido aleatorio transcraneal (tRNS)

tRNS se aplicará a través de Starstim tCS®, un sistema de estimulación de corriente continua transcraneal multicanal, que se aplica a través de un casco de neopreno específicamente diseñado para garantizar la comodidad del sujeto.

El sistema tiene ocho canales de estimulación a través de electrodos EEG estándar que permiten la incorporación de interfaces de gel, que garantiza niveles óptimos de impedancia a lo largo del estudio. El sistema es completamente inalámbrico, alimentado a través de una batería recargable incorporada, permite la programación remota desde un ordenador y el ajuste de la configuración del electrodo y los parámetros de estimulación, y registra automáticamente los niveles de impedancia en cada ubicación. Estas características permiten llevar a cabo los protocolos diseñados de estimulación y simulación, manteniendo las condiciones de doble ceguera en las que ni el paciente, ni el profesional conocen las condiciones de estimulación.

La ubicación de los electrodos activos para la estimulación será ánodo en corteza prefrontal dorsolateral izquierda y cátodo sobre la zona supra-orbital derecha. Los sujetos que reciban estimulación activa lo harán durante toda la sesión de estimulación, con una rampa de inicio y final de dos segundos en cada caso, para evitar la ligera sensación desagradable que ocurre en los primeros momentos de la introducción de estimulación de corriente continua.
Los sujetos que reciben estimulación simulada reciba el mismo tipo de rampas al comienzo y al final de la sesión para garantizar el mantenimiento doble ciego. Se administrará una corriente de 2.000 µAm / ms, con frecuencias de corriente alterna seleccionadas aleatoriamente entre 0 y 250 Hz, que se ha demostrado que son seguras en estudios previos (20).

5.8.2. Estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS)

El sistema Magventure MagPro se utilizará para aplicar rTMS. Este sistema incluye una bobina magnética en forma de ocho (diámetro 47–86 mm) conectada a un estimulador eléctrico (potencia máxima de 100Hz por pulso), una cámara estereostática.

Con el fin de cumplir con las recomendaciones de seguridad (18), se realizará un proceso de calibración de intensidad para cada paciente antes del inicio de cada tratamiento. En este proceso, se determinará un umbral motor (MT) apuntando la bobina magnética en la parte superior del córtex motor y determinando la energía mínima de rTMS T necesaria para activar la mano del paciente. La intensidad del tratamiento con rTMS se establecerá en el 90% de la intensidad de la MT en la corteza frontal (Broca, R-dlPFC y L-dlPFC) debido a las contracciones oculares involuntarias y el 110% de la intensidad de la MT en las otras regiones (Wernicke, R -PSAC y L-pSAC).

Las seis regiones cerebrales que se estimularán han sido seleccionadas de acuerdo con la ubicación de los centros principales que se consideran la base de los síntomas clínicos en la EA. Estas son: Broca y Wernicke; corteza prefrontal dorsolateral derecha e izquierda; corteza de asociación somatosensorial parietal derecha e izquierda. Se estimulará durante toda la sesión a 20 trenes, compuestos de 2 s de 10 Hz cada uno (es decir, cada tren estará compuesto de 20 pulsos).

5.9. Recolección y análisis de datos

Al comienzo del proyecto, se desarrollará un Cuaderno Electrónico de Recolección de Datos. Todos los datos relacionados con el estudio serán recogidos a través de la plataforma de telerehabilitación, y así facilitar la elaboración de planes terapéuticos, gestionarlos y procesarlos.
Antes de iniciar el estudio, se registrará en el sitio web del Registro clínico de ensayos clínicos www.clinicaltrials.org para facilitar su difusión a través de revistas de factor de impacto más elevado.
En todo momento, se seguirán las pautas de buenas prácticas de investigación, garantizando el cumplimiento de los principios éticos, principios de investigación de la declaración de Helsinki y la LOPD para la protección de datos personales.

5.10. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se realizará una comparación intragrupal en cada una de las condiciones para observar su comportamiento, por pruebas paramétricas o no paramétricas para datos emparejados, dependiendo de cada una de las variables, dependiendo de si siguen una distribución normal (Kolmogorov-Smirnov).
A continuación, realizaremos diversos análisis entre grupos, un primer análisis nos servirá para observar el efecto de estimulación cognitiva vs estimulación cerebral no invasiva (A vs B; A vs C); un segundo análisis nos servirá para observar el efecto de cada tipo de estimulación cerebral no invasiva, tRNS vs rTMS (B vs C); realizaremos un siguiente análisis para comparar la combinación de entrenamiento cognitivo y estimulación cerebral no invasiva vs la estimulación cerebral no invasiva simulada (D vs F; E vs G). Un último análisis nos servirá para comparar todas las condiciones de intervención vs la no intervención (A, B, C ,D ,E , F, G VS H).
Vamos a comparar porcentaje de cambio entre las diferentes evaluaciones (comienzo, final y seguimiento al año) para cada una de las variables..

5.11. Limitaciones del estudio

Una posible limitación con la que nos podemos encontrar es encontrar una muestra tan amplia, dado que se necesitan 10 pacientes por condición para obtener resultados viables y se calcula una tasa de abandono del 20%, para poder suplirlos, se calcula finalmente un total de 12 sujetos por condición, lo que hace un total de 96 paciente.
Pero dada la relevancia y magnitud del proyecto, y antes los resultados obtenidos por estudios previos, nos permite argumentar la idoneidad de la muestra necesaria.
Debido a la que la enfermedad de Alzheimer es una enfermedad tan prevalente, permite tener acceso a la muestra tan elevada y que sea viable obtener a todos estos sujetos.

Por otro lado dadas las condiciones del proyecto y los tipos de estimulación que se llevaran a cabo, no supe un coste muy elevado que impida llevar a cabo el estudio.

La heterogeneidad en el perfil de afectación de los pacientes es una característica de la población estudiada, en este sentido, la necesidad de ajustar la intervención al perfil afectivo de cada paciente constituye una limitación metodológica. Para controlar esta limitación al máximo, todos los pacientes recibirán el mismo número de sesiones, de la misma duración y con un nivel de dificultad ajustado a su rendimiento.
Por otro lado, la restricción de los criterios de inclusión a pacientes con afectación moderada o severa, mitiga el componente de la heterogeneidad.

6. Plan de trabajo

6.1. Elaboración de protocolos

Se llevará a cabo una reunión inicial y la distribución de tareas específicas, para coordinar la elaboración de los documentos, la exploración neuropsicológica y los procedimientos de entrenamiento cognitivo, la administración de la estimulación cerebral no invasiva y la evaluación de posibles efectos adversos.
Se desarrollará el cuaderno de recopilación de datos electrónicos y las bases de datos necesarias, de acuerdo con los estándares de buenas prácticas de investigación y cumplimiento de la normativa vigente sobre protección de datos personales.

6.2. Reclutamiento de pacientes y obtención de consentimiento informado

La información sobre el estudio se incorporará en la intranet de la organización, de modo que los pacientes puedan ser informados y reclutados desde cualquier lugar del hospital.
Se informará a todo el equipo técnico del centro de los criterios de inclusión y exclusión, para mayor difusión y mayor reclutamiento de pacientes.

6.3. Fase clínica

Cronograma.

1. Administración del examen neuropsicológico inicial para todos los participantes de los 7 grupos. Semana 1.
2. Administración de condición clínica según cada grupo. Semana 1-8.
3. Administración del examen neuropsicológico tras el tratamiento para todos los participantes de los 7 grupos. Semana 8.
4. Administración del examen neuropsicológico de control al año de finalizar el tratamiento.

6.4. Análisis de resultados

Se llevarán a cabo revisiones regulares de las bases de datos y análisis descriptivos de la muestra para identificar posibles errores u omisiones en la recopilación de datos e introducir medidas correctivas lo más rápido posible.
Al finalizar el estudio se hará un análisis final de los resultados y conclusiones

6.5. Difusión

Esta tarea comienza en el mes 1, para permitir la elaboración de artículos que describen el protocolo, así como la publicación del artículos en la página web de publicación de ensayos clínicos www.clinicaltrials.org .

7. Resultados esperados

Tras el estudio esperamos observar:

7.1. Condición A vs H.

El entrenamiento cógnito aislado realizado durante dos meses de forma intensiva estabilizará el funcionamiento cognitivo de los pacientes en comparación con aquellos que no realizan ningún tipo de rehabilitación neuropsicológica.

Por tanto la variación obtenida en las puntuaciones MEC y la puntuación en el ADAS-cog entre la primera evaluación y la evaluación al año de seguimiento, ha de ser inferior en el grupo que ha recibido entrenamiento cognitivo.

7.2. Condición A/H vs B/C

La rehabilitación con estimulación cerebral no invasiva, tanto con tRNS o rTMS producirá un efecto beneficioso reduciendo el nivel de deterioro cognitivo tras los dos meses de rehabilitación en comparación con el grupo que solo recibe entrenamiento cognitivo, a la par que produce un efecto estabilizante del deterioro que se observará al año de seguimiento, en comparación con los sujetos que solo reciben entrenamiento cognitivo o no realizan ningún tipo de intervención.

Por tanto las puntuaciones en las pruebas MEC y ADAS-cog obtenidas al finalizar los dos meses de rehabilitación con estimulación cerebral no invasiva, han de ser mejores que las obtenidas antes de iniciar la rehabilitación, y por tanto serán mejores que las obtenidas en el grupo que solo recibe entrenamiento cognitivo.
Al mismo tiempo, si estas puntuaciones son mejores al finalizar la rehabilitación con estimulación cerebral no invasiva, al año de seguimiento las puntuaciones obtenidas en este grupo de sujetos, también deberán ser mejores que la obtenidas por el grupo de sujetos que solo realiza entrenamiento cognitivo o que no realiza ningún tipo de rehabilitación.

7.3. Condiciones D/E vs A/B/C/H

La combinación del entrenamiento cognitivo y la rehabilitación con estimulación cerebral no invasiva, ya sea tRNS o rTMs, producirá un efecto beneficioso reduciendo el nivel de deterioro cognitivo tras los dos meses de rehabilitación en comparación con el grupo que solo recibe entrenamiento cognitivo o solo recibe estimulación cerebral invasiva, a la par que produce un efecto estabilizante del deterioro que se observará al año de seguimiento, en comparación con los sujetos que solo reciben entrenamiento cognitivo, o solo reciben estimulación cerebral no invasiva o que no realizan ningún tipo de intervención.

Por tanto las puntuaciones en las pruebas MEC y ADAS-cog obtenidas al finalizar los dos meses de rehabilitación en la condición de combinación de entrenamiento cognitivo y estimulación cerebral no invasiva, han de ser mejores que las obtenidas antes de iniciar la rehabilitación, y por tanto serán mejores que las obtenidas en el grupo que solo recibe entrenamiento cognitivo o solo recibe estimulación cerebral no invasiva, respectivamente al tipo de estimulación.
Al mismo tiempo, si estas puntuaciones son mejores al finalizar la rehabilitación combinada, al año de seguimiento las puntuaciones obtenidas en este grupo de sujetos, también deberán ser mejores que la obtenidas por el grupo de sujetos que solo realiza entrenamiento cognitivo, que solo hace estimulación cerebral no invasiva o que no realiza ningún tipo de rehabilitación.

7.4. Condición D/E vs F/G

Dado que se trata de un ensayo con grupo placebo será necesario comparar los resultado obtenidos cuando la estimulación cerebral no invasiva es simulada.
Por esto esperamos que los grupos que reciben estimulación cerebral no invasiva simulada, ya sea con tRNS o rTMS, en combinación con entrenamiento cognitivo, obtengan puntuaciones similares en las pruebas de MEC y ADAS- cog a las obtenidas por el grupo de sujetos que solo reciben entrenamiento cognitivo, tanto a los dos meses de acabar la rehabilitación como al año de seguimiento.
En caso de que estas puntuaciones sean similares, estaríamos hablando que no se produce un efecto placebo, por el contrario si las puntuaciones obtenidas son mejores, podríamos afirmar que se trata de efecto placebo.

7.5. Condición B/D vs C/E

Cuando se produce estimulación cerebral no invasiva, esperamos obtener mejores resultados en las evaluaciones, tanto si esta estimulación es con tRNS o con rTMS, esperamos por tanto que las puntuaciones que se obtienen cuando hay estimulación sean parecidas entre los dos tipos de estimulación. Será necesaria la realización del estudio para poder evidenciar finalmente con qué tipo de estimulación se obtienen mejores resultados.

8. Conclusiones

Si los resultado que obtenemos son coherentes con los resultado esperados podríamos encontrarnos ante una nueva forma de rehabilitación que sería muy beneficiosa y de relativo bajo coste que proporcionaría a los sujetos una mejora en la calidad de vida en la última etapa de la vida, pero también una mejora a los cuidadores.

En estudios previos se ha observado que la estimulación cerebral no invasiva con tRNS estabiliza el funcionamiento cognitivo y mejora en pruebas de memoria (20–22), pero estos estudios contaban con un número limitado de pacientes y no combinaban la estimulación con entrenamiento cognitivo, hecho que nosotros creemos que aumentara el efecto beneficioso de la estimulación y por tanto los resultados serán mucho más beneficiosos. En el estudio realizado por Marceglia (21), podemos observar según los resultados obtenido que los patrones de EEG registrados mejoran tras la sesión de EET, esto nos podría indicar que los patrones de conexiones que están perjudicados y por tanto donde hay una alteración de la comunicación neuronal, se ven beneficiados por la EET, optimizando estas conexiones y por tanto generando un patrón de conexión más adecuado para el desarrollo de las capacidades cognitivas, en consecuencia estas mejoran. Pero este estudio no controla el grupo de rehabilitación, con un grupo control, por tanto no deberíamos afirmar la eficiencia de la estimulación.
Por el contrario el estudio realizado por Bystad (20) no encuentra diferencias significativas en las pruebas realizadas entre los sujetos que realizan estimulación y el grupo placebo.

Si nos fijamos en estudios previos realizados con rTMS (23–27), se obtienen en todos resultados beneficiosos cuando se aplica la estimulación en los sujetos que tienen EA. Tan solo el estudio de Rabey (27) combina la estimulación con entrenamiento cognitivo, obteniendo resultados significativos.

Dada los escasos de estudios realizados tanto con tRNS, como con rTMS, tan solo tres y cinco en los últimos 10 años, respectivamente, hemos de ir con cuidado con los resultados obtenidos.
Des de nuestro estudio pretendemos ampliar el campo de la investigación, creando más evidencia e intentar solventar las limitaciones que han tenido los anteriores investigaciones, por eso se proponen diversos grupos placebo y aumentar el tamaño de la muestra, a la vez que se combina la rehabilitación combinada de entrenamiento cognitivo y estimulación cerebral no invasiva.

6. Bibliografía

1. Fuster JM. El paradigma reticular de la memoria cortical. Rev Neurol. 2010;50(3):3-10.
2. Ramón y Cajal S. Recuerdos de mi vida. Ed. facsímil. Madrid: UAM Ediciones; 2017. 444 p.
3. Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. THE PLASTIC HUMAN BRAIN CORTEX. Annu Rev Neurosci. 2005;28(1):377-401.
4. Jerison HJ. Evolution of the Brain. En: Neuropsychology [Internet]. Elsevier; 1994 [citado 3 de mayo de 2019]. p. 53-82. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780080926681500090
5. Redolar Ripoll D, Moreno Alcázar A, Robles Muñoz N, Soriano Mas C, Torras García M, Vale Martínez AM. Fundamentos de psicobiología. 1.ª ed. Barcelona: UOC; 2010.
6. Luria AR, Ballús C, Torres M. EL cerebro en acción. Barcelona: Fontanella; 1974.
7. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia A-S, White LE. Neurociencia. 5.ª ed. Medica Panamericana; 2016.
8. Nieuwenhuys R, Voogd J, Huijzen Chr van. El sistema nervioso central humano. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009.
9. Haines DE. PRINCIPIOS DE NEUROCIENCIA. 4.ª ed. Elsevier;
10. La demencia tipo Alzheimer [Internet]. [citado 1 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.asefasalud.es/servicios/consejos-saludables/50-la-demencia-tipo-alzheimer-la-ruina-del-cerebro
11. Garre-Olmo J. [Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias]. Rev Neurol. 1 de junio de 2018;66(11):377-86.
12. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, et al. Leisure Activities and the Risk of Dementia in the Elderly. N Engl J Med. 19 de junio de 2003;348(25):2508-16.
13. guia_pacid_web.pdf [Internet]. [citado 19 de mayo de 2019]. Disponible en: http://www.crealzheimer.es/InterPresent1/groups/imserso/documents/binario/guia_pacid_web.pdf
14. Medicamentos para la enfermedad de Alzheimer [Internet]. National Institute on Aging. [citado 5 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.nia.nih.gov/health/medicamentos-enfermedad-alzheimer
15. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. J Physiol. septiembre de 2000;527(3):633-9.
16. Terney D, Chaieb L, Moliadze V, Antal A, Paulus W. Increasing Human Brain Excitability by Transcranial High-Frequency Random Noise Stimulation. J Neurosci. 24 de diciembre de 2008;28(52):14147-55.
17. Hallett M. Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. Neuron. julio de 2007;55(2):187-99.
18. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol. diciembre de 2009;120(12):2008-39.
19. Pascual Leone Á, Tormos Muñoz JM. Estimulación magnética transcraneal: fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas. Rev Neurol. 2008;46(S01):S3.

20. Bystad M, Grønli O, Rasmussen ID, Gundersen N, Nordvang L, Wang-Iversen H, et al. Transcranial direct current stimulation as a memory enhancer in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled trial. Alzheimers Res Ther [Internet]. diciembre de 2016 [citado 20 de febrero de 2019];8(1). Disponible en: http://alzres.com/content/8/1/13
21. Marceglia S, Mrakic-Sposta S, Rosa M, Ferrucci R, Mameli F, Vergari M, et al. Transcranial Direct Current Stimulation Modulates Cortical Neuronal Activity in Alzheimer's Disease. Front Neurosci [Internet]. 31 de marzo de 2016 [citado 20 de febrero de 2019];10. Disponible en: http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnins.2016.00134/abstract
22. Penolazzi B, Bergamaschi S, Pastore M, Villani D, Sartori G, Mondini S. Transcranial direct current stimulation and cognitive training in the rehabilitation of Alzheimer disease: A case study. Neuropsychol Rehabil. 2 de noviembre de 2015;25(6):799-817.
23. Zhao J, Li Z, Cong Y, Zhang J, Tan M, Zhang H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves cognitive function of Alzheimer’s disease patients. Oncotarget [Internet]. 16 de mayo de 2017 [citado 20 de febrero de 2019];8(20). Disponible en: http://www.oncotarget.com/fulltext/13060
24. Koch G, Bonnì S, Pellicciari MC, Casula EP, Mancini M, Esposito R, et al. Transcranial magnetic stimulation of the precuneus enhances memory and neural activity in prodromal Alzheimer's disease. NeuroImage. abril de 2018;169:302-11.
25. Bentwich J, Dobronevsky E, Aichenbaum S, Shorer R, Peretz R, Khaigrekht M, et al. Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study. J Neural Transm. marzo de 2011;118(3):463-71.
26. Eliasova I, Anderkova L, Marecek R, Rektorova I. Non-invasive brain stimulation of the right inferior frontal gyrus may improve attention in early Alzheimer's disease: A pilot study. J Neurol Sci. noviembre de 2014;346(1-2):318-22.
27. Rabey JM, Dobronevsky E. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease: clinical experience. J Neural Transm. diciembre de 2016;123(12):1449-55.

Anexo 1. Anatomía y fisiología.

El sistema nervioso central esta formado por el encéfalo y la medula espinal, se denomina central por que se encuentra protegido por el cráneo o por la columna vertebral respectivamente.
La corteza cerebral es la capa mas externa del encéfalo y es la parte mas desarrollada en los humanos, es la encargada de regular todas las funciones superiores.

El encéfalo es la masa nerviosa contenida en el cráneo, se encuentra envuelto por las meninges, encargadas de protegerlo. Las meninges son tres membranas que envuelven el encéfalo, estas son de la membrana mas externa a la mas interna: duramadre, aracnoide y piamadre.

Dentro del encéfalo se sitúa el sistema ventricular, formado por cuatro ventrículos por donde circula el liquido cefalorraquídeo (LCR). El LCR mantiene la forma del encéfalo y protege el SNC de lesiones contra los huesos.

El encéfalo esta compuesto por tres partes: el prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo.

1. Prosencéfalo

El prosencéfalo es la porción anterior del cerebro durante la fase de desarrollo embrionario. Esta dividido en telencéfalo y diencéfalo.

Telencéfalo

El telencéfalo es la parte anterior y mas voluminosa del encéfalo, esta formado por la corteza cerebral y el núcleo estriado.

La corteza cerebral se dispone en dos hemisferios cerebrales separados por la fisura longitudinal superior, pero unidos por el cuerpo calloso.

Se observa de *forma anatómica*, diferentes lóbulos, el lóbulo frontal situado en la parte anterior a la cisura de Rolando, el lóbulo parietal situado detrás de la cisura de Rolando y por encima de la cisura de Silvio, el lóbulo occipital en la parte mas posterior cerebral y el lóbulo temporal localizado por debajo y detrás de la cisura de Silvio.

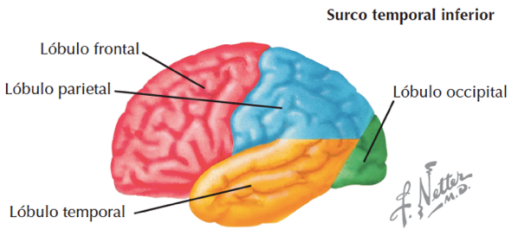

Imagen 1: Lóbulos cerebrales

Si clasificamos la corteza cerebral *según la funcionalidad*, nos encontramos áreas corticales, de las que tenemos:

- Áreas sensoriales primarias que reciben información de los núcleos talámicos, cada sentido tiene su propia área sensorial primaria y se encuentra organizada de forma topográfica para cada sentido.
- Área de asociación, dividida en unimodal o multimodal.

- El área de asociación unimodal, también denominada área de asociación secundaria, se encuentra al lado de las áreas de asociación primarias y son las encargadas de elaborar la información procedente de estas.
- El área de asociación multimodal recibe información de las áreas sensoriales de asociación. Es la encargada de integrar mas de una modalidad sensorial, y planificar movimientos e integrar funciones intelectuales superiores. Esta localizada en la corteza parietal posterior y en la corteza temporal.

Por último también podemos clasificar la corteza cerebral *según la modalidad sensorial:*

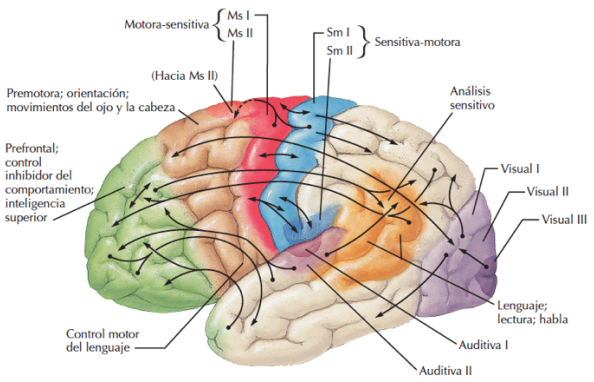

Imagen 2: Áreas cerebrales

- Área motora, dividida en área premotora y primaria.
  - El área premotora elabora los planes de acción que establecen la secuencia de movimientos y participa en la programación y la planificación motora.
  - El área motora situada, en el lóbulo frontal, tiene una organización topográfica del cuerpo y es la encargada de controlar la ejecución de sus movimientos.
- Área del lenguaje, es una función muy lateralizada, en la mayoría de las personas se encuentra en el hemisferio izquierdo.
  - Área motora del lenguaje o expresiva, situada en el lóbulo frontal, en el área de broca, es la encargada de la programación motora para la generación del lenguaje oral y escrito.
  - Área sensorial o receptiva situada en la parte superior del lóbulo temporal en el área de Wernicke, es la encarga de la comprensión del lenguaje oral y escrito.
- Somatosensorial
  - Área somestésica primaria, situada en el lóbulo parietal, recibe información de los núcleos ventrales posterolateral y posteromedial del tálamo, tiene una representación somatotópica denominada homúnculo sensorial y recibe la información del lado contralateral del cuerpo.
  - Área somestésica de asociación, localizada en el opérculo parietal, tiene una representación somatotópica inversa y recibe información del área primaria y de los núcleos ventral posterolateral y posteromedial del tálamo. Se integran los datos de la sensación en general.
- Visual
  - Área visual primaria, situada en el lóbulo occipital, recibe información del núcleo geniculado lateral del tálamo. Es la encargada de recibir información del campo visual contralateral de los dos ojos y tiene una representación retinotópica.

    - Área visual de asociación, es la encargada de relacionar la experiencia visual pasada con la presente, almacena memorias visuales.
- Auditivo
    - Área auditiva primaria, recibe información contralateral y ipsilateral del cuerpo, esta situada en el lóbulo temporal y recibe información del núcleo geniculado lateral del tálamo. Tiene una representación tonotópica.
    - Área auditiva de asociación, recibe información tanto de la corteza auditiva primaria como del núcleo geniculado medial del tálamo. Es la encargada de elaborar la percepción.
- Gustativa
    - Corteza gustativa primaria situada en el opérculo frontal y en una región de la ínsula anterior, recibe información del núcleo posteromedial del tálamo.
    - Corteza gustativa de asociación, localizada en la corteza orbitofrontal caudolateral responde a la combinación de estímulos gustativos, olfatorios, visuales y somatosensoriales.
- Olfatorios
    - Corteza periforme, encargada de conectar con las zonas límbicas como la amígdala y el hipocampo.

El núcleo estriado, es la principal vía de entrada de información a los ganglios basales y recibe información de la corteza cerebral. Los ganglios basales son un grupo de núcleos o masas de sustancia gris que se hallan en la base del cerebro. Esta interconectado con la corteza cerebral, el tálamo y el tronco del encéfalo. Se asocia a movimientos voluntarios realizados de forma inconsciente. Esta formado por el núcleo caudado, el putamen, el globo pálido, el núcleo subtalámico y la substancia negra.

Diencéfalo

Es la parte del encéfalo situado entre el telencéfalo y el mesencéfalo. Se trata de una estructura fundamental para la actividad cortical. Esta formado por el tálamo, el hipotálamo, el subtálamo y el epitálamo.

- Tálamo, formado por dos masas situadas bajo los hemisferios cerebrales. Es la vía de entrada para todos los estímulos sensoriales, excepto el olfatorio. Formado por varios núcleos sirve de relevo para la información sensorial, elaborando y enviando esta información a cada área.
- El hipotálamo, es un órgano situado dentro del lóbulo temporal, en la parte mas intermedia, forma la base del tálamo donde se localiza la hipófisis. Es el encargado de controlar las funciones del sistema vegetativo, controla el SNA por vía neural y el SNE por vía neurohormonal. También se encuentra implicado en el mantenimiento de la homeostasis regulando la circulación de la sangre y la temperatura corporal, el metabolismo, la secreción de hormonas sexuales y las conductas motivacionales. Por último, tiene una gran implicación en la expresión física de la emoción.
- El subtálamo esta formado por el núcleo rojo y la sustancia gris. Se encuentra implicado en la función motora.
- El epitálamo, está situado sobre el tálamo. Implicado en los ritmos circadianos y en las emociones.

2. Mesencéfalo

También denominado cerebro medio, esta compuesto por los tubérculos cuadrigéminos. Esta localizado en la parte superior del tronco del encéfalo al que une con el cerebelo. Esta atravesado por el acueducto de Silvio por donde circula el líquido cefalorraquídeo desde el tercer al cuarto ventrículo.

Los tubérculos cuadrigéminos superiores coordinan los movimientos de los globos oculares en respuesta a estímulos visuales, mientras que los tubérculos inferiores coordinan los movimientos de la cabeza y el tronco en respuesta a estímulos auditivos.

3. Rombencéfalo

Se encuentra en la parte inmediatamente superior de la médula espinal y está formado por el cerebelo, la protuberancia y el bulbo raquídeo.

- Cerebelo, su función principal es integrar las vías sensitivas y las vías motoras. Integra toda la información recibida para precisar y controlar las ordenes que la corteza cerebral envía al sistema motor, coordinando la acción muscular y manteniendo el equilibrio.
- La protuberancia, también denominada puente del tronco encefálico, tiene como función conectar el mesencéfalo y el bulbo raquídeo con estructuras superiores como la corteza cerebral y el cerebelo.
- El bulbo raquídeo se encuentra entre la medula espinal y el puente del tronco encefálico, es el encargado de transmitir impulsos de la medula espinal al cerebro y de la secreción de jugos digestivos.

4. Tronco del encéfalo

El tronco del encéfalo es una estructura formada por el mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo, sirve de comunicación entre el cerebro, la medula espinal y los nervios periféricos.
Dentro del tronco del encéfalo se originan los doce pares craneales, que son los nervios periféricos del encéfalo.

Anexo 2. Capacidades cognitivas.

1. Atención

Se define la atención como la capacidad de selección de un estímulo o de una característica dada dentro de un conjunto, inhibiendo la información irrelevante.

La atención esta compuesta por tres redes, la red de alerta, la de orientación y la ejecutiva.

- La red de alerta hacer referencia al incremento y el mantenimiento del estado de vigilia ante la preparación para dar una respuesta ante un estímulo inminente. Por tanto tiene la capacidad de:
    - Atención de arousal, reacción fisiológica no dirigida a ningún estímulo en particular.
    - Capacidad de atención sostenida, es decir la capacidad de mantener la atención sobre un estímulo durante periodos de tiempo prolongados.
    - Capacidad de vigilancia, encargada de mantener el nivel de alerta durante minutos y horas.
- Red de orientación, formada por:
    - Atención selectiva, se refiere a la atención a estímulos externos novedosos y/o inesperados, responde a la pregunta a qué, dónde y cómo presto atención.
    - Atención endógena, se refiere a la selección de la información sensorial y a las respuestas dadas.
    - Atención exógena, se refiere a la percepción de estímulos relevantes y/o sorprendentes.
- Red ejecutiva, es la regulación de la planificación, la toma de decisiones, la detección de errores, es el control activo del comportamiento.

Según el tipo de atención que se observa tenemos:

- Atención focalizada, se trata de responder de forma especifica a un estímulo.
- Atención sostenida, se relaciona con la red de alerta, es la habilidad de mantener una respuesta constante a una tarea o un evento durante un periodo de tiempo prolongado.
- Atención selectiva, capacidad de mantener una actividad cognitiva o comportamental frente a estímulos competitivos o distractores.
- Atención alternante, se corresponde a la red ejecutiva, hace referencia a la flexibilidad mental que permite cambiar el foco atencional y moverlo entre tareas.
- Atención dividida, capacidad de responder de forma simultanea a múltiples tareas o demandas cognitivas.

2. Memoria

Entendemos como memoria la codificación, almacenamiento y recuperación de forma efectiva de una información determinada. Es el mecanismo que nos permite aprender.
La memoria tiene tres fases, una primera fase de codificación donde se transforman los estímulos sensoriales; una segunda fase de almacenamiento, donde hay un registro

temporal o permanente de la información; y una última fase de recuperación, donde se da el acceso y la evocación de la información.

Tenemos tres tipos de memoria según el tiempo de recuperación de la memoria.

- Inmediata o perceptiva, memoria que dura decimas de segundo, se refiere a la percepción.
- Corto plazo o de trabajo, se refiere al mantenimiento temporal y manipulación de la información recién percibida cuando ya no esta disponible para los sentidos.
- Largo plazo, memoria que perdura en el tiempo, tenemos la explicita y la implícita.
    - Explicita o declarativa, memoria accesible y susceptible de ser verbalizada referente al conocimiento general y personal. Esta memoria puede ser espacial, episódica (capacidad para recordar conscientemente experiencias pasadas, responde a qué ocurrió, cuándo y dónde) y memoria semántica (almacén de conocimientos generales).
    - Implícita o procedimental, memoria rígida y que es difícilmente verbalizada, hace referencia a acciones o secuencia de actos aprendidos, la mayoría de los cuales se hacen de forma automática, se pueden observar en la conductua.
        - Tenemos la procedimental, repertorio de respuestas conductuales o procedimentales, tiene un componente motor, responde al cómo hacer las cosas.
        - Tipo priming, facilita el procesamiento de un material específico, mejora el rendimiento en una tarea.
        - De conocimiento, es el establecimiento de una asociación entre dos estímulos o entre la respuesta emitida y la consecuencia de la respuesta.
        - Habituación, se refiere a la reducción de la magnitud de nuestra respuesta conductual al estímulo.
        - Sensibilización, la respuesta a un estímulo nocivo es mas intensa de lo normal

3. Lenguaje

Entendemos como lenguaje el sistema simbólico utilizado para comunicar significados concretos o abstractos, independientemente de la modalidad sensorial utilizada o el medio de expresión.
El lenguaje es procesado por regiones cerebrales diferentes a las que procesa el habla, aunque se encuentra estrechamente relacionado con esta y con la audición.
Como se ha comentado anteriormente es una capacidad muy lateralizada. En la mayoría de las personas se localiza en el hemisferio izquierdo, donde se procesa la comprensión y la producción del lenguaje, es el encargado de las funciones léxicas y semánticas. Aun la lateralización, el hemisferio derecho también tiene un papel importante en el procesamiento de la información emocional y la prosodia.

Las áreas cerebrales implicadas en el lenguaje son el área de Broca y el área de Wernicke. El área de Broca se localiza en la región posterior ventral del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo y es la encargada de la producción del lenguaje. El área de

Wernicke se encuentra en el área posterior de la circunvolución temporal superior izquierda y se encarga de la comprensión del lenguaje.

4. Praxias

Se denomina praxias a las habilidades motoras adquiridas, son los movimientos organizados que realizamos para llevar a cabo un plan o alcanzar un objeto, implica un procesamiento de la información necesaria para elaborar un plan motor. Praxia también implica el conocimiento de las funciones de los objetos que queremos utilizar, o de los actos que queremos llevar a cabo para utilizar un objeto o realizar una acción.

El movimiento esta regulado por tres áreas cerebrales, el lóbulo frontal, el cerebelo y los ganglios basales.
En el lóbulo frontal se integra la información y se controla el movimiento, la corteza motora primaria (M1) controla los movimientos finos del cuerpo contralateral, la corteza premotora es la encargada de los movimientos musculares complejos, integra la información temporal y es la encargada de la programación y planificación motora. Por último la corteza prefrontal dorsolateral se encarga de seleccionar la estrategia mas adecuada para efectuar una acción.
El cerebelo es el responsable del equilibrio, la postura y la coordinación.
Los ganglios basales son los encargados de la producción del aprendizaje de habilidades motoras.

5. Gnosias

Las gnosias son la capacidad que tiene el cerebro para reconocer la información previamente aprendida a través de nuestros sentidos. Es a través de las gnosias que podemos reconocer a nuestros familiares o reconocer una canción.

Por tanto hay un tipo de gnosias para cada sentido.

- Gnosias táctiles, es la capacidad de poder reconocer mediante el tacto estimulos como la textura, los objetos o la temperatura. La información táctil se procesa en el área somestésica primaria y de asociación.
- Gnosias visuales, capacidad para reconocer de forma visual diversos estímulos, como objetos, caras o formas y darles un significado. La información visual se procesa en el área visual primaria y de asociación.
- Gnosias auditivas, es la capacidad de reconocer de manera auditiva diversos estímulos sonoros. La información auditiva es procesada en el área auditiva primaria y de asociación.
- Gnosias gustativas, capacidad de reconocer mediante el gusto diversos sabores. La información gustativa se procesa en el área gustativa primaria y de asociación.
- Gnosias olfatorias, es la capacidad de reconocer olores mediante el olfato. La información olfatoria se procesa en el área periforme y el área entorrinal.

Pero también existe un tipo de gnosia que integra mas de un sentido, esta es la gnosia para el esquema corporal. Es la encarga de reconocer y representar mentalmente el cuerpo en su conjunto, con cada una de sus partes.

6. Emociones

La emoción es un estado con una función reguladora que fomenta la supervivencia del organismo dando respuestas fisiológicas que pueden ser autonómicas o endocrinas y realizando una conducta, teniendo unos sentimiento subjetivos. Por tanto, la emoción sirve como vía de comunicación con la que se pueden expresar sensaciones y sentimientos.

Como hemos dicho, las emociones conlleva una conducta, que son patrones que facilitan la supervivencia (salir corriendo ante una emoción de miedo), un componente autónomo que es la rápida movilización de los recursos energéticos para la puesta en marcha de las conductas apropiadas, y un componente endocrino encargado de reforzar las acciones del SNA segregando catecolaminas y esteroides a partir de la glándula suprarrenal.
Anatómicamente se ubican las emociones dentro del sistema límbico, este es el encargado de relacionar la respuesta emocional con los procesos de aprendizaje y la memoria. Esta ubicado en la formación hipocampal y el complejo amigdaloide en el área septal y el núcleo accumbens.

Se puede observar una asimetría lateral para el procesamiento de las emociones, así el hemisferio derecho tiene una mayor capacidad para el reconocimiento de las emociones. Funcionalmente las emociones negativas se procesan en la corteza prefrontal del hemisferio derecho y las emociones positivas en la corteza prefrontal del hemisferio izquierdo que a su vez inhibe las emociones negativas. A nivel de expresión emocional, se observa que la musculatura del lado izquierda de la cara (controlado por el hemisferio derecho) tiene una manifestación mas rápida.

7. Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas son procesos cognitivos superiores, son necesarias para planificar, organizar, revisar, regular y evaluar el comportamiento que es necesario para tener una adaptación eficaz en el entorno que nos rodea y alcanzar las metas que se desean.

Dado que se trata de una capacidad cognitiva superior, esta integrada por otras mas básicas como pueden ser:

- Memoria de trabajo.
- Planificación, capacidad de generar objetivos y desarrollar los planes de acción para conseguir dichos objetivos de la manera mas eficiente posible.
- Razonamiento, resolución de problemas de forma consciente.
- Flexibilidad mental, capacidad de realizar cambios en algo que ya esta planeado previamente.
- Inhibición, habilidad para ignorar impulsos o información irrelevante.
- Toma de decisiones, habilidad para realizar una elección de algo entre varias alternativas.
- Estimación temporal, habilidad de ser consciente del paso del tiempo.
- Atención dividida, capacidad de realizar dos tareas al mismo tiempo.
- Multitarea, capacidad de organizar y realizar varias tareas de forma simultanea.

La principal área cerebral encargada de llevar a cabo todos estos procesos es el área dorsolateral, integra información procedente de las áreas de asociación unimodal y multimodal y realiza un feedback constantemente. También actúa como mediador de varios estímulos que se reciben de forma independiente para poder organizar una conducta con un fin determinado.

8. Orientación

La orientación es la capacidad que nos permite ser conscientes de nosotros mismos y del contexto en el que nos encontramos en un momento determinado.

Se puede dividir la orientación en tres tipos:

- La orientación personal, es la capacidad de integrar la información relativa a la historia e identidad personal
- La orientación temporal, es la capacidad de situar los hechos o situaciones en un tiempo cronológico.
- La orientación espacial, es la capacidad de saber de dónde venimos, dónde estamos, dónde vamos…

9. Habilidades visoespaciales

Tener una habilidad visoespacial implica tener la capacidad de representar, analizar y manipular objetos mentalmente. Esta capacidad mental puede ser para objetos en dos dimensiones o en tres dimensiones.
Es gracias a las habilidades visoespaciales que controlamos la distancia que hay entre dos objetos, útil por ejemplo para conducir un vehículo.

10. Cognición social

En último lugar la cognición social es el conjunto de procesos cognitivos y emocionales por los cuales interpretamos, analizamos, recordamos y empleamos la información sobre el mundo social.
Cuando se habla de cognición social se hace referencia a la capacidad de pensar sobre uno mismo, los demás, los comportamientos y las relaciones sociales y emitir una respuesta comportamental en relación a ello.
A medida que vamos creando relaciones sociales, almacenamos información en nuestro cerebro de cómo ha sido nuestra experiencia, es la interpretación de esta información la que determinara como será nuestra futura conducta en otra relación social.

Anexo 3. Capacidades cognitivas alteradas.

Ante cualquier déficit cerebral, ya sea adquirido o congénito, se producen una serie de alteraciones de las capacidades cognitivas.

1. Trastornos de la atención

Síndrome confusional agudo.
El síndrome confusional agudo es un cambio abrupto del estado mental de la persona, que cursa con una alteración del nivel de la consciencia y causa un déficit grave en la atención, la memoria y la funciones cognitivas generales. Es consecuencia de una alteración en el sistema reticular ascendente (SAR).

Síndrome de heminegligencia unilateral.
El síndrome de heminegligencia unilateral es una alteración de la capacidad de atender a la información que se produce en el hemiespacio o hemicuerpo, contralateral al hemisferio lesionado, esta heminegligencia puede ser visual, somatosensorial o auditiva. Es consecuencia de la lesión en el lóbulo parietal, en el tálamo o en el lóbulo frontal.

2. Trastornos de la memoria

A los trastornos de la memoria se les conoce como amnesias; esto es una incapacidad para realizar nuevos aprendizajes que afecta a la memoria inmediata, mientras que la memoria remota se encuentra preservada.

Amnesia bitemporal.
Se produce a consecuencia de la lesión en las áreas mediales del lóbulo temporal, suele ser secundaria a una anoxia cerebral. Se caracteriza por una incapacidad para codificar la nueva información, en cambio la información codificada y almacenada antes del daño cerebral se mantiene, es decir presenta una amnesia anterógrada.

Amnesia diencefálica.
Se produce a consecuencia de una lesión en el diencéfalo, en el núcleo dorsomedial del tálamo y cursa con un síndrome de Korsakoff. Las característica son: Amnesia anterógrada; Amnesia retrógrada, con una alteración en la secuenciación temporal de los acontecimientos autobiográficos. Los pacientes presentan alteraciones en la orientación temporal, con consciencia muy baja o nula del déficit mnésico (meta-memoria). Puede alterar el lenguaje si se extiende al lóbulo temporal.

Amnesia cerebro basal anterior.
Se produce a consecuencia de la lesión de los núcleos basales y suele ser secundaria a una lesión vascular. El trastorno se produce en la recuperación del material almacenado, e indica el papel de la corteza asociativa como sustento cortical de la información.

3. Trastornos del lenguaje

Dentro del lenguaje se pueden diferencias tres tipos de trastornos según la modalidad que se encuentre afectada. Por tanto podemos tener una afasia, una alexia o una agrafia.

Afasia

La afasia es una dificultad en la producción o comprensión del habla en personas que ya hayan adquirido el habla, sin que se presenten alteraciones en el aparato fonatorio y mientras exista preservación de los mecanismos auditivos.

Afasia de Broca

Afasia producida por una lesión en la región posterior ventral del lóbulo frontal. Los pacientes con afasia de Broca se caracterizan por una alteración de la expresión adecuada y por una preservación de la compresión. Tienen un lenguaje poco fluido con una dificultad y un esfuerzo en la producción de frases y palabras, una falta de prosodia, un lenguaje agramático o falto de sintaxis.

Afasia de Wernicke

Afasia producida por una lesión en la región posterior y superior del lóbulo temporal. Estos pacientes se caracterizan por una comprensión muy alterada que impide la construcción del lenguaje adecuado y comprensible, tienen una preservación del lenguaje espontáneo, dado que no tienen dificultad en la producción aunque producen un discurso que carece de sentido pero esta bien estructurado

Afasia global

Afasia producida por lesiones extensas en el hemisferio izquierdo, estos pacientes tienen afectado tanto la compresión como la expresión.

Afasia de conducción

Afasia producida por una lesión en las vías que conectan las regiones frontales y temporales. Estos pacientes tienen un deterioro para producir una respuesta adecuada; presentan una alteración en la repetición y la denominación, aunque mantiene una lectura con fluidez pero que no es normal y una escritura con problemas en la repetición. Por otro lado mantienen preservado la expresión fluida pero con parafasias y una comprensión relativamente preservada aunque con dificultad en las frases mas complejas.

Afasia transcortical sensorial

Afasia causada por una lesión en la unión temporoparietal posterior al área de Wernicke. Se caracteriza por una alteración grave en la comprensión, tan solo comprenden frases muy cortas.

Afasia transcortical motora

Afasia causada por una lesión en el córtex frontal, se caracteriza por una comprensión, una repetición y una lectura intactas pero con graves alteraciones en la fluidez verbal, presentan ecolalia y agramaticalidad en la escritura.

Afasia transcortical mixta
Afasia causada por una lesión en el territorio que se encuentra entre la arteria cerebral media y la arteria anterior posterior. Se presentan los síntomas de afasia transcortical sensorial y motora.

Afasia anómica
Alteración en la capacidad para utilizar palabras con sentido semántico, presentan una alteración en la denominación, son incapaces de denominar objetos, carecen de substantivos.

Alexia
La alexia es una alteración en la lectura en personas que ya hayan adquirido la lectura, sin que se presenten problemas visuales que la impidan.

Alexia posterior
Alteración causada por la lesión del córtex occipital izquierdo y en las fibras del cuerpo calloso. Se caracteriza por una alteración en la lectura sin alteraciones en la escritura, presentan mayor dificultad para leer palabras que letras.
El lenguaje, la denominación, la escritura y la lectura de números se encuentra preservados.

Alexia central
Alteración causada por una lesión en el giro angular del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo. Se caracteriza por una alteración de la lectura y de la escritura. Tienen preservado la forma pura del lenguaje, pero presentan problemas en la lectura de palabras y letras, en la denominación y en la escritura, aunque pueden copiar frases.

Alexia anterior
Alteración causada por una lesión en el córtex frontal izquierdo. Se caracteriza por una alteración de la capacidad de comprensión lectora, presentan un lenguaje, una lectura y una escritura afásicos.

Agrafia
Por último la agrafia es la alteración en la capacidad para escribir en personas que ya habían adquirido la habilidad previamente y sin alteraciones motoras que la impida.

Agrafia afásica
Puede ser fluida o no fluida. En caso de ser fluida presentan una producción del lenguaje intacta, tienen verborrea al escribir, presentan paragrafia y adicciones u omisiones de letras. En caso de no ser fluida tienen una producción pobre con dificultades en la caligrafía, siendo esta agramática y con faltas de ortografía.

Agrafia pura
Alteración causada por una lesión en el córtex parietal superior izquierdo. Cursa con dificultades en la escritura sin alteraciones del lenguaje.

Agrafia motora
Alteración causada por una lesión en el córtex frontal motor. Estos paciente presentan dificultades del control motor, tienen una agrafia hipercinética, es decir con dificultades

para controlar la motricidad fina, o una agrafia hipocinética, donde se tiende a la micrografía o a extinguir la escritura.

Agrafia visoespacial
Alteración causada por una lesión en el córtex parietal del hemisferio derecho. Cursa con una alteración en la correcta orientación de las líneas, hay un déficit organizativo de los espacios dentro de las frases.

4. Apraxias

Se define una apraxia como la alteración de la actividad gestual que no se explica por una lesión motora.

Ideomotora.
Apraxia causada por la lesión en el córtex parietal o en la conexión del córtex parietal con el área premotora del córtex frontal. Los pacientes con esta apraxia tienen una incapacidad para llevar a cabo movimientos voluntarios simples previamente aprendidos. El sujeto puede realizar estos movimientos de forma automática, sin control voluntario, pero cuando quiere poner control voluntario se pierde el movimiento.

Ideatoria.
Alteración causada por una lesión extensa y bilateral de los lóbulos parietales. Cursa con una alteración para llevar a cabo movimientos en secuencia. Tienen una planificación desordenada pero mantienen intactos los movimientos simples.

De vestido.
Alteración causada por una lesión en la corteza parietal derecha, cursa con una incapacidad para vestirse, es una manifestación de la apraxia ideatoria.

Bucofacial.
Alteración causada por una lesión en el córtex parietal izquierdo o en el córtex frontal junto al área de Broca. Cursa con una incapacidad para realizar movimientos voluntarios con la cara, pero, se encuentran intactos si se realizan de forma involuntaria.

Constructiva.
Alteración causada por una lesión en la corteza parietal derecha, cursa con una incapacidad para organizar la información espacial y llevar a cabo actividades de visoconstrucción. Hay una incapacidad para planificar gestos con el fin de conseguir una construcción.

De marcha.
Alteración causada por una lesión bilateral en áreas premotoras que cursa con una alteración que afecta a los movimientos automáticos de la marcha. Estos pacientes no pueden caminar, dado que no pueden iniciar el movimiento, pero no hay ninguna alteración motora, el paciente puede mover las piernas al estar sentado o a la ordenes.

5. Agnosias

Las agnosias son alteraciones en la capacidad para reconocer un estímulo previamente aprendido a consecuencia de una lesión o disfunción cerebral, sin presentar ninguna alteración en ningún órgano de los sentidos.

Visual

Agnosia visual para los objetos
Alteración en la capacidad para reconocer estímulos visuales previamente aprendidos, la cual no se explica por un déficit cognitivo ni por una alteración visual.
Este tipo de agnosia puede ser:

- **Aperceptiva,** hay una imposibilidad para la percepción del objeto, no puede dibujar ni clasificar dicho objeto, pero puede denominar colores y seguir movimientos. Se caracteriza por una lesión bilateral en las áreas de asociación visual de los lóbulos occipitales.
- **Asociativa,** alteración en el reconocimiento de la información visual sin alteración en la capacidad perceptiva. Se desproviene el contenido semántico, no pueden denominar los objetos por que no tienen significados, pero las cualidades visuales son percibidas con normalidad, pueden copiar y clasificar. Es causado por una lesión en los lóbulos occipitales del hemisferio dominante para el lenguaje, se produce una desconexión de la información que proviene de las áreas visuales y de las lingüísticas.

Prosopagnòsia
Alteración en el reconocimiento de las caras familiares, hay una incapacidad para relacionar una cara con una persona conocida previamente. Es causada por una lesión en el lóbulo occipital y temporal del hemisferio derecho.

Agnosia para los colores
Puede ser:

- **Acromatopsia,** hay una perdida de la capacidad para percibir colores, solo ven en blanco y negro, no pueden denominar colores dado que no son percibidos, pero tampoco los pueden imaginar. Se produce a consecuencia de una lesión en el giro lingual y fusiforme de los dos hemisferios.
- **Agnosia cromática** asociativa, hay una alteración en la capacidad para denominar los colores que se muestran. Son capaces de clasificar o escoger parejas de idéntico color. Se produce a consecuencia de lesiones que desconectan las áreas visuales de las áreas lingüísticas en el hemisferio derecho.

Auditivas

Alteración en el reconocimiento de los sonidos en ausencia de alteración en las vías auditivas primarias.

Sordera pura de palabras
Trastorno en la comprensión del lenguaje hablado, con una incapacidad de repetir palabras y una incapacidad para la escritura en dictado. El lenguaje espontaneo se

encuentra preservado, así como la capacidad de leer y comprender el lenguaje escrito. Es consecuencia de una lesión bitemporal en áreas anteriores.

Agnosia auditiva para sonidos
Alteración en la capacidad de discriminar sonidos en ausencia de una afectación de lenguaje.
Este tipo de agnosia puede ser aperceptiva si el paciente no puede discriminar entre dos sonidos diferentes y es causada por una lesión en las áreas de asociación auditivas en el hemisferio derecho; o puede ser asociativa cuando los pacientes son capaces de diferencias dos sonidos pero fallan en la atribución de significado. Es consecuencia de una lesión en el hemisferio izquierdo que permite acceso a la información auditivo-semántica.
Amusia
La amusia es la alteración en la percepción, la ejecución, la lectura y la escritura musical. Es consecuencia de una lesión en el hemisferio derecho en el giro temporal superior.

Somestésias y somatognosias

Agnosia táctil
Alteración en la capacidad para reconocer estímulos táctiles en ausencia de lesión en las áreas somatosensoriales primarias. Es consecuencia de una lesión en la corteza de asociación ventrolateral.

Asomatognosia
Alteración en el conocimiento corporal, podemos encontrar:

- Asomatognosia unilateral que afecta a la parte izquierda del cuerpo a causa de una lesión en el córtex parietal derecho.
- Asomatognosia bilateral que afecta a ambos lados del cuerpo.
    - Autopagnosia, alteración en la localización de partes del cuerpo. Es consecuencia de una lesión en las áreas posteriores del lóbulo parietal izquierdo.
    - Agnosia digital, alteración para identificar los dedos de la mano. Es consecuencia de una lesión unilateral en cualquiera de los dos hemisferios.
    - Desorientación derecha-izquierda. Es la perdida de la capacidad para identificar correctamente el lado derecho y el izquierdo respecto al cuerpo. Es consecuencia de una lesión en el lóbulo parietal o parietotemporal izquierdo.

Olfativa
El trastorno olfativo se le conoce como anosmia, es la alteración en la capacidad de oler y de reconocer olores y sabores. Es consecuencia de una lesión en el bulbo olfatorio.

6. Trastornos emocionales

Dentro los trastornos emocionales podemos encontrar alexitimia, depresión, apatía, manía, risa o llanto patológico.

7. Trastornos de habilidades visuespaciales

Visoespacial y visoconstructivas

Alteración en la capacidad para dibujar o para realizar construcciones, ya sean bidimensionales o tridimensionales.

Síndrome de Balint

Se conoce como síndrome de Balint el conjunto de síntomas que se producen a consecuencia de una lesión bilateral en la corteza parietal o parietooccipital.
En este síndrome se observa:

- Apraxia ocular, alteración en la capacidad de dirigir la mirada hacia objetos del espacio, conservando la movilidad ocular intacta.
- Ataxia óptica, alteración en la coordinación oculomanual voluntaria.
- Simultoagnosia, alteración en la capacidad de prestar atención a mas de un estímulo visual a la vez.

Anexo 4. Test de evaluación neuropsicológica.

1. MEC

MINI EXAMEN COGNITIVO o MEC -de Lobo et al- (1979)

Fecha:

1. ORIENTACIÓN:
¿En qué año estamos? 1
¿En qué estación del año estamos? 1
¿En qué día de la semana estamos?..... 1
¿Qué día (número) es hoy?.....1
¿En qué mes estamos?..... 1
¿En qué provincia estamos? 1
¿En qué país estamos? 1
¿En qué pueblo o ciudad estamos? 1
¿En qué lugar estamos en este momento? 1
¿Se trata de un piso o planta baja? 1

2. FIJACION:
Repita estas 3 palabras: "peseta, caballo, manzana" (1 punto por cada respuesta correcta) 3
Una vez puntuado, si no las ha dicho bien, se le repetirán con un límite de 6 intentos hasta que las aprenda. Acuérdese de ellas porque se las preguntaré dentro de un rato.

3. CONCENTRACIÓN Y CÁLCULO:
Si tiene 30 euros y me da 3, ¿cuántos le quedan?, ¿y si me da 3? (hasta 5 restas) 5
Repita estos números 5-9-2 (repetir hasta que los aprenda).
Ahora repítalos al revés (se puntúa acierto en núm. y orden) 3

4. MEMORIA:
¿Recuerda los 3 objetos que le he dicho antes? 3

5. LENGUAJE Y CONSTRUCCION:
Mostrar un bolígrafo. ¿Qué es esto? 1
Mostrar un reloj. ¿Qué es esto? 1
Repita esta frase: "EN UN TRIGAL HABÍAN CINCO PERROS" (si es correcta).....
- Una manzana y una pera son frutas, ¿verdad?
¿Qué son un gato y un perro? 1
¿Y el rojo y el verde? 1
- Ahora haga lo que le diga: COJA ESTE PAPEL CON LA MANO DERECHA, DÓBLELO POR LA MITAD Y PONGALO ENCIMA DE LA MESA.
(1 punto por cada acción correcta) 3
Haga lo que aquí le escribo (en un papel y con mayúsculas escribimos: "CIERRE LOS OJOS"..... 1
Ahora por favor escriba una frase, la que quiera en este papel (le da un papel)..1
Copiar el dibujo, anotando 1 punto si todos los ángulos se mantienen y se entrelazan en un polígono de 4 lados 1

Total

2. ADAS-Cog

Test ADAS-COG

Escala para la evaluación de la enfermedad de Alzheimer

Nombre: ..... Edad: ..... Años escolaridad: .....

Fecha: ..... Núm. Historia: ..... Evaluador: .....

Normas generales

Se inicia el test con una entrevista de unos 5-10 minutos de duración con el objetivo de evaluar diversos aspectos del lenguaje tanto receptivo como expresivo. A continuación se procede a administrar la prueba de recuerdo de palabras. Las conductas no cognitivas se evalúan a partir de la información del paciente o de un informador fiable (si el paciente tiene un cierto déficit de memoria) o de lo que se observa durante la prueba. La gradación de la escala de puntuación de 0-5 refleja el grado de gravedad de la disfunción. Una puntuación de 0 significa que no hay afectación en aquella tarea o bien que no está presente cierta conducta. Una puntuación de 5 se reserva para el grado más grave de afectación o una falta frecuencia de ocurrencia de una conducta determinada. Una puntuación de 1 significa una muy leve presencia de una conducta o corresponde a una ejecución particular en una tarea. Puntuaciones de 2, 3 y 4 corresponden a los grados de leve, moderado y moderadamente grave.

Conducta cognitiva

1. *Recuerdo de palabras*

Se presentan 10 palabras escritas en tarjetas independientes, cada 2 segundos, que el paciente tiene que leer en voz alta. Inmediatamente el paciente tiene que decir las que recuerda. Se repiten 3 intentos en total de lectura y de recuento. Las puntuaciones equivalen al número medio de palabras no recordadas en los 3 intentos, sumadas y divididas por los 3 intentos (responder por exceso).

Primer intento	*Segundo intento*	*Tercer intento*
Palo	Playa	Billete
Carta	Carta	Palo
Mantequilla	Brazo	Cabina
Reina	Cabina	Brazo
Brazo	Palo	Carta
Playa	Billete	Playa
Hierba	Motor	Reina
Cabina	Hierba	Mantequilla
Billete	Mantequilla	Hierba
Motor	Reina	Motor

Puntuación: Palabras no recordadas = Primer intento + Segundo + Tercero /3

PUNTUACION TOTAL

☐

2. *Ordenes*

Se evalúa la capacidad del paciente para realizar órdenes de uno a cinco pasos. Cada elemento subrayado representa un paso simple. Cada orden se puede repetir, en toda su extensión, una vez si es necesario. Cada orden se evalúa globalmente. Las puntuaciones corresponden a la orden de nivel más complejo que el paciente haya hecho correctamente.

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

Puntuación:
0= Cinco pasos correctos.
1= Cuatro pasos correctos.
2= Tres pasos correctos.
3= Dos pasos correctos.
4= Un paso correcto.
5= No puede hacer ni un paso correctamente.

PUNTUACION TOTAL

☐

3. *Denominación de objetos y dedos*

El paciente tiene que denominar los dedos de su mano dominante. Posteriormente tiene que denominar 12 objetos reales que el paciente no puede manipular presentados en orden aleatorio y que tienen diferente valor de frecuencia (alto, medio y bajo).

SI	NO		SI	NO	
☐	☐	Pulgar	☐	☐	Armónica
☐	☐	Indice	☐	☐	Tijeras
☐	☐	Corazón	☐	☐	Silbato
☐	☐	Anular	☐	☐	Peine
☐	☐	Meñique	☐	☐	Flor
☐	☐	Cama	☐	☐	Billetero
☐	☐	Embudo	☐	☐	Lápiz
☐	☐	Careta	☐	☐	Estetoscopio/fonendoscopio
☐	☐	Sonajero	☐	☐	

Puntuación:
0= Todo correcto, un dedo incorrecto y/o un objeto incorrecto.
1= Dos-tres dedos y/o 2 objetos incorrectos.
3= Tres o más dedos incorrectos y/o 6-7 objetos incorrectos.
4= Tres o más dedos incorrectos y/u 8-9 objetos incorrectos.
5= Todo incorrecto.

PUNTUACION TOTAL

☐

4. *Praxis constructiva*

Se pide al paciente que haga la copia en una hoja de papel de 4 figuras geométricas que se le enseñarán. Se dice al paciente: "¿Ve esta figura? Pues haga una que se le parezca en esta hoja." Se permiten dos intentos.

SI	NO	
☐	☐	1. Círculo. Figura curva cerrada.
☐	☐	2. Dos rectángulos superpuestos. Las formas tienen que tener 4 lados y estar superpuestas de manera similar a la del modelo. Los cambios de tamaño no se evalúan.
☐	☐	3. Rombo (diamante). La figura tiene que tener 4 lados que tienen que estar orientados de forma oblicua y el tamaño de cada lado tiene que ser parecido. Se miden cuatro datos.
☐	☐	4. Cubo. La forma tiene que ser tridimensional con la cara frontal con la orientación correcta, las líneas interiores tienen que estar correctamente colocadas en los ángulos. Si los lados opuestos de las caras no son paralelos en más de 20°, se considera que el dibujo es incorrecto.

Puntuación:
0= Cuatro dibujos correctos.
1= Un dibujo incorrecto.
2= Dos dibujos incorrectos.
3= Tres dibujos incorrectos.
4= *Closing in* (dibuja sobre o alrededor del modelo o utiliza partes del modelo); 4 dibujos incorrectos.
5= Hace garabatos, palabras en lugar de figuras o partes de figuras. No hace ningún dibujo.

PUNTUACION TOTAL

☐

5. *Praxis ideatoria*

Se le da al paciente una hoja de papel y un sobre. Se pide al paciente que utilice el sobre y el papel como si se enviara una carta a sí mismo. Tiene que poner el papel doblado dentro del sobre, cerrarlo, escribir su dirección (nombre, calle, ciudad/población y provincia) y poner el sello. Si el paciente olvida alguna parte se le repiten las instrucciones.

SI	NO	
☐	☐	1. Doblar el papel.
☐	☐	2. Poner el papel dentro del sobre.
☐	☐	3. Cerrar el sobre.
☐	☐	4. Escribir la dirección en el sobre.
☐	☐	5. Poner el sello en el sobre.

Puntuación:
0= Realiza correctamente todas las instrucciones.
1= Dificultad y fallo en un componente.
2= Dificultad y/o fallos en dos componentes.
3= Dificultad y/o fallos en tres componentes.
4= Dificultad y/o fallos en cuatro componentes.
5= Dificultad y/o fallos en los cinco componentes.

PUNTUACION TOTAL ☐

6. *Orientación*

Preguntar al paciente sobre los aspectos siguientes y dar un punto por cada respuesta incorrecta (máximo 8). Se admite la equivocación en un día para la fecha, una hora para la hora, nombre parcial para el lugar, error en una semana para la estación del año siguiente y de dos-tres semanas para la estación del año pasada.

SI	NO		SI	NO	
☐	☐	1. Nombre completo.	☐	☐	5. Día de la semana.
☐	☐	2. Mes del año.	☐	☐	6. Estación del año.
☐	☐	3. Día del mes (fecha).	☐	☐	7. Lugar donde estamos.
☐	☐	4. Año.	☐	☐	8. Hora del día aproximada.

Puntuación: un punto por cada respuesta incorrecta

PUNTUACION TOTAL ☐

7. *Reconocimiento de palabras*

El paciente tiene que leer en voz alta 12 palabras que se le presentan por escrito una detrás de otra. Después se mezclan con 12 palabras nuevas (distractoras). Se presentan las 24 palabras al paciente que tienen que responder SI o NO ha visto antes la palabra. Se aceptan como buenas respuestas las autocorrecciones espontáneas.
Es importante que la respuesta del paciente sea SI o NO. Contar el número de respuestas incorrectas (palabras en negrita) en los tres intentos y hacer el promedio.

PRIMER INTENTO

SI	NO	OMISION		SI	NO	OMISION	
☐	☐	☐	**Silencio**	☐	☐	☐	**Eco**
☐	☐	☐	Codo	☐	☐	☐	Sobrino
☐	☐	☐	**Hija**	☐	☐	☐	Obligación
☐	☐	☐	Polvo	☐	☐	☐	**Villa**
☐	☐	☐	Canal	☐	☐	☐	**Esquina**
☐	☐	☐	**Frente**	☐	☐	☐	Oliva
☐	☐	☐	**Tigre**	☐	☐	☐	Música
☐	☐	☐	**Crepúsculo**	☐	☐	☐	**Valor**
☐	☐	☐	Dragón	☐	☐	☐	**Medida**
☐	☐	☐	Habitación	☐	☐	☐	Cinta
☐	☐	☐	Hermana	☐	☐	☐	**Objeto**
☐	☐	☐	**Pobre**	☐	☐	☐	Cuello

SEGUNDO INTENTO

SI	NO	OMISION		SI	NO	OMISION	
☐	☐	☐	Burbuja	☐	☐	☐	**Pobre**
☐	☐	☐	**Esquina**	☐	☐	☐	Aviso
☐	☐	☐	Joya	☐	☐	☐	**Eco**
☐	☐	☐	Ducha	☐	☐	☐	**Valor**
☐	☐	☐	**Villa**	☐	☐	☐	**Hija**
☐	☐	☐	**Frente**	☐	☐	☐	**Objeto**
☐	☐	☐	**Silencio**	☐	☐	☐	Organo
☐	☐	☐	**Tigre**	☐	☐	☐	Licor
☐	☐	☐	Encuentro	☐	☐	☐	Fregadero
☐	☐	☐	**Medida**	☐	☐	☐	Chaqueta
☐	☐	☐	Motor	☐	☐	☐	**Crepúsculo**
☐	☐	☐	Cebolla	☐	☐	☐	Alcalde

TERCER INTENTO

SI	NO	OMISION		SI	NO	OMISION	
☐	☐	☐	Mono	☐	☐	☐	**Pobre**
☐	☐	☐	**Silencio**	☐	☐	☐	Fuente
☐	☐	☐	Isla	☐	☐	☐	**Villa**
☐	☐	☐	Estación	☐	☐	☐	Gente
☐	☐	☐	**Crepúsculo**	☐	☐	☐	Cazador
☐	☐	☐	Aguja	☐	☐	☐	**Frente**
☐	☐	☐	**Eco**	☐	☐	☐	Jarrón
☐	☐	☐	Ganado	☐	☐	☐	**Medida**
☐	☐	☐	**Esquina**	☐	☐	☐	**Hija**
☐	☐	☐	Reino	☐	☐	☐	**Valor**
☐	☐	☐	**Tigre**	☐	☐	☐	Ostra
☐	☐	☐	**Objeto**	☐	☐	☐	Lirio

PUNTUACION TOTAL ☐

Puntuación:

Palabras no recordadas= primer intento + Segundo intento + Tercer intento/3

8. *Recuerdo de las instrucciones de la prueba de memoria*

Se evalúa la capacidad del paciente para recordar las consignas de la prueba de reconocimiento. En cada intento de reconocimiento se le pregunta al paciente sobre las dos primeras palabras, "¿Ha visto antes esta palabra o es una palabra nueva?" A partir de la tercera palabra, se le pregunta al paciente, "¿Y ésta?" Si el paciente contesta adecuadamente "SI" o "NO", se considera que el recuerdo de las instrucciones es preciso. Si el paciente falla al responder, significa que ha olvidado las instrucciones. Entonces se tienen que repetir las instrucciones. El procedimiento utilizado para la tercera palabra se repite para las palabras 4-24. Se puntúa cada vez que el paciente no recuerda la instrucción.

SI	NO	OMISION		SI	NO	OMISION	
☐	☐	☐	Silencio	☐	☐	☐	Eco
☐	☐	☐	Codo	☐	☐	☐	Sobrino
☐	☐	☐	Hija	☐	☐	☐	Obligación
☐	☐	☐	Polvo	☐	☐	☐	Villa
☐	☐	☐	Canal	☐	☐	☐	Esquina
☐	☐	☐	Frente	☐	☐	☐	Oliva
☐	☐	☐	Tigre	☐	☐	☐	Música
☐	☐	☐	Crepúsculo	☐	☐	☐	Valor
☐	☐	☐	Dragón	☐	☐	☐	Medida

☐ ☐ ☐ Habitación
☐ ☐ ☐ Hermana
☐ ☐ ☐ Pobre

☐ ☐ ☐ Cinta
☐ ☐ ☐ Objeto
☐ ☐ ☐ Cuello

Puntuación:
0= Correcto.
1= Muy leve, se olvida una vez.
2= Leve, se le tiene que recordar dos veces.
3= Moderado, se le tiene que recordar 3 ó 4 veces.
4= Moderadamente grave, se le tiene que recordar 5 ó 6 veces.
5= Grave, se le tiene que recordar 7 o más veces.

PUNTUACION TOTAL ☐

9. *Capacidad en el lenguaje hablado*

Se evalúa globalmente la calidad del habla, claridad expresiva, es decir la dificultad en hacerse comprender. No se evalúa la cantidad.
Puntuación:
0= Correcto.
1= Muy leve, una ocasión de falta de comprensión.
2= Leve.
3= Moderada, dificultad en un 25-50 por 100 de las ocasiones.
4= Moderadamente grave, el paciente tiene dificultad un 50 por 100 del tiempo.
5= Grave, expresiones de 1 ó 2 palabras, fluente pero vacío, mutismo.

PUNTUACION TOTAL ☐

10. Comprensión del lenguaje hablado

Este ítem evalúa la capacidad del paciente para comprender el lenguaje. No se incluyen las respuestas a órdenes.
Puntuación:
0= Correcto.
1= Muy leve, una ocasión de falta de comprensión.
2= Leve.
3= Moderado.
4=. Moderadamente grave, requiere varias repeticiones y reexplicaciones.
5= Grave, el paciente raramente responde adecuadamente a las preguntas sin ser debido a la pobreza del discurso.

PUNTUACION TOTAL ☐

11. *Dificultad en encontrar las palabras adecuadas*

El paciente tiene dificultad en encontrar las palabras adecuadas durante el discurso teniendo en cuenta que este problema lo puede compensar con la utilización de circuloquios, frases explicativas o sinónimos. No incluir la prueba de denominación de dedos u objetos en esta puntuación.
Puntuación:
0= Ninguna dificultad.
1= Muy leve, dificultad en una o dos ocasiones sin significación clínica.
2= Leve, circunloquios evidentes o sustitución por sinónimos.
3= Moderado, de vez en cuando ocasional falta de palabras sin compensación.
4= Moderadamente grave, frecuentes faltas de palabras sin compensación.
5= Grave, pérdida casi total de palabras de contenido, discurso vacío, producciones de una o dos palabras.

PUNTUACION TOTAL ☐

PUNTUACION TOTAL ADAS COGNITIVO= ☐

Anexo 5. Tabla resumen de estudios previos.

Tabla 1 Estimulación eléctrica transcraneal

Estudio (autor, año)	Tipo de estudio	N	Edad Media	Media de MMSE	Control de EEG	Parámetros de estimulación	Zona de estimulación	Sesiones de estimulación	Sham	Resultados	Limitaciones	Aspectos a mejorar
(Marceglia et al., 2016)		7	75,4 +- 7,2	22,4 +- 1,39	5 min antes y 30 min después	1.5 ma durante 15 min	TP P3 T5 izquierda y P6 - T4 derecha	2 sesiones con una semana de margen 1 AEET y 1 CEET	NO	AEET mejoró WRT CEET tendió a empeorarlo EET mejora patrones de EEG	Pocos sujetos	
(Bystad et al., 2016)	Ensayo aleatorizado, controlado con placebo, con un diseño de grupo paralelo, doble ciego	25	ECT 70.0 Plac 75.0	ECT 20.0 Placebo 21,2	NO	2 ma Durante 30min	Ánodo en T3 - cátodo Fp2	6 sesiones durante 10 días	Placebo de EET corriente durante 30 s	No diferencias significativas entre los grupos	Tamaño limitado de la muestra	Calibración individual del procedimiento de estimulación Evaluación de actividades de la vida cotidiana
(Penolazzi et al., 2015)	Caso único, diseño simple ciego	1	60	23,2	NO - TAC	Ciclo 1: 2ma durante 20 min + EET Ciclo 2: estimulación simulada + EET	Ánodo en corteza prefrontal dorsolateral izquierda y cátodo sobre la zona supra-orbital derecha	Dos ciclos de 10 sesiones con separación de 2 meses	Ciclo 2	EET - estabilidad del funcionamiento cognitivo durante 3 meses, no se consigue en estimulación simulada	Caso único	

Tabla 2. Estimulación magnética transcraneal

Estudio (autor, año)	Tipo de estudio	N	Medida cognitiva	Edad Media	Media de MMSE	Control de EEG	Parámetros de estimulación	Zona de estimulación	Sesiones de estimulación	Sham	Resultados	Limitaciones	Aspectos a mejorar
(Zhao et al., 2017)	Prospectivo aleatorizado Doble ciego controlado con placebo	30	ADAS - cog	70.8 ±5.6	22.5±2 .7	NO	10 min de rTMS (10s de 20Hz/tren, 20 s Intermedio/ Tren)	P3-P4 parietal T5-T6 temporal	30 sesiones 1/día; 5/sem	Estimulación simulada	Aumento significativo en el nivel cognitivo en rTMS Más ventajas en en EA leve	Tamaño de la muestra, problemas con el doble ciego y la secuencia de aleatoria, la frecuencia de rTMS puede no ser suficiente	Regular la orientación y los periodos de rTMS
(Koch et al., 2018)	Aleatorizado Doble ciego Controlado con placebo	14	ADAS - cog	70.0 ± 5.1	26.1 ± 1.8	SI	20 min, 42s a 20Hz espaciados a 28s	Precumbens	10 sesiones, 5/sem	Estimulación simulada	Efecto beneficioso de la memoria episódica	Tamaño de la muestra	
(Bentwich et al., 2011)	Estudio abierto	8	ADAS - cog	67.3	22,9	NO	20 trenes de 2s de 10Hz cada uno de 20 pulsos por área del cerebro	Área de Broca y Wernicke, CPDL derecha e izquierda, corteza de asociación somatosensor ial parietal derecha e izquierda	5/sem x 6 sem (rTMS +Ecog) + mantenimient o de 2/sem x 3 mes (rTMS +Ecog)	NO	ADAS-cog mejoró en aproximadam ente 4 puntos luego de 6 semanas y 4,5 meses de tratamiento	Limitada muestra	
(Eliasova, Anderkova, Marecek, & Rektorova, 2014)	Aleatorizado Controlado con placebo Diseño cruzado	10	TMT, stroop y CVSET	75 ± 7.52	23 ± 3.56	NO	10 Hz 45 trenes de 4,9s con un intervalo de 25s	Giro frontal inferior derecho y giro temporal superior derecho	3 sesiones, 1 en IFG, 2 en STG, 3 vertice	Estimulación en el vértice	Mejora significativa de la atención y la velocidad psicomotora en EA temprana	Limitada muestra, no es posible comparar con la estimulación control	Controlar la atrofia cerebral, la edad o la edad de inicio de la enfermedad
(Rabey & Dobronevsky, 2016)		30	ADAS - cog		22.2 (SD = 0.5)	MRI para ROI de interés	1h rTMS+ Ecog 20 trenes de 2s a 10Hz y 5 trenes de 2s de 10Hz	Área de Broca, área de Wernicke, CPDL izquierda y derecha, cortezas somatosensor iales parietales izquierda y derecha	30 sesiones 5/sem x 6 sem	NO	ADAS-Cog fue significativo mejor con rTMS -COG	Limitada muestra	Aumentar el numero de paciente, seguimiento a mas largo plazo, 2-3 años