

Efectos del tratamiento combinado de fármaco más estimulación cognitiva en la demencia moderada: seguimiento de dos años

Carmen Requena Hernández^a, Fernando Maestú Unturbe^b, Pablo Campo Martínez-Lage^b, Alberto Fernández Lucas^b, Pedro Gil Gregorio^c y Tomás Ortiz Alonso^b

^aDepartamento de Psicología y Pedagogía. Área de Psicología Evolutiva. Universidad de León. León. España.

^bCentro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez Modrego. Universidad Complutense. Madrid. España.

^cServicio de Geriatria. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid. España.

RESUMEN

Objetivos: estudiar la eficacia de un tratamiento combinado (fármaco anticolinesterásico y entrenamiento cognitivo) en los procesos cognitivos de pacientes con demencia moderada después de 2 años de tratamiento.

Material y métodos: cincuenta pacientes, 64,0% mujeres, edad media \pm desviación estándar de 77,9 \pm 6,2 años, diagnosticados de enfermedad de Alzheimer (EA) en estadio FAST \geq 4. Asignación aleatorizada, ciega, a 4 grupos de tratamiento: grupo 1 (n = 12 individuos) recibió estimulación cognitiva; grupo 2 (n = 13), tratamiento farmacológico; grupo 3 (n = 12), tratamiento combinado (fármaco y estimulación cognitiva), y grupo 4 (n = 13), sin tratamiento. La eficacia terapéutica se evaluó, al cabo de uno y 2 años, mediante las escalas Mini-Mental State Examination (MMSE), Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog) y Functional Staging of Dementia of the Alzheimer's Type (FAST). Se realiza comparación entre los resultados obtenidos en los distintos grupos tras el seguimiento (ANOVA para medidas repetidas), nivel de significación $p < 0,05$.

Resultados: los grupos de tratamiento mostraron cambios significativamente positivos frente al declive del grupo control para todas las escalas estudiadas al cabo de un año ($p < 0,0001$). El efecto deletéreo del tratamiento al cabo de 2 años es homogéneo en estos grupos, aunque en el grupo 3 (tratamiento combinado) se aprecia una tendencia al enlentecimiento de su deterioro funcional frente al resto (p no significativa).

Conclusión: el tratamiento combinado (farmacológico y cognitivo) en la EA en estadio moderado produce efectos beneficiosos durante el primer año del tratamiento y mitiga el deterioro que se produce al segundo año en relación con otras formas de tratamiento.

Este trabajo ha sido premiado en el XLVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología celebrado en Málaga del 8 al 11 de junio de 2005.

Correspondencia: Dr. T. Ortiz Alonso.
Departamento de Psiquiatria y Psicología Médica.
Facultad de Medicina. Pabellón 3. Universidad Complutense de Madrid.
28040 Madrid. España.
Correo electrónico: tortiz@med.ucm.es

Recibido el 16-11-2005; aceptado el 7-9-2006.

Palabras clave

Enfermedad de Alzheimer. Ancianos. Tratamiento farmacológico. Tratamiento cognitivo. Tratamiento combinado.

Effects of combined pharmacologic and cognitive treatment in the progression of moderate dementia: a two-year follow-up

ABSTRACT

Objectives: to study the efficacy of combined treatment (anticholinesterase drugs and cognitive stimulation) in improving cognitive function in patients with moderate dementia after a 2-year follow-up.

Material and methods: fifty patients (64.0% women, mean age 77.9 years [SD 6.2]) diagnosed with Alzheimer's disease (AD) in functional assessment stage (FAST) \geq 4 were included. The patients were randomly assigned to 4 treatment groups: group 1 (n = 12) received cognitive stimulation; group 2 (n = 13) received drug therapy; group 3 (n = 12) received combined therapy (drug therapy plus cognitive stimulation), and group 4 (n = 13) received no treatment. The evaluator was blind to treatment allocation. Therapeutic efficacy was evaluated after 1 and 2 years through the Mini-Mental State Examination (MMSE), Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog) and FAST. The results obtained in the distinct study groups were compared after follow-up (repeated measures ANOVA). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results: at the end of 1 year, the two treatment groups showed significant positive changes compared with cognitive decline in the control group in all the scales studied ($p < 0.0001$). After 2 years, deterioration was homogeneous in these groups, although group 3 (combined therapy) showed a nonsignificant tendency toward slowing of functional deterioration compared with the remaining groups.

Conclusion: combined treatment (pharmacological and cognitive) in moderate-stage AD produces beneficial effects during the first year of treatment and mitigates the deterioration produced in the second year in comparison with other forms of treatment.

Key words

Alzheimer's disease. The elderly. Pharmacotherapy. Cognitive therapy. Combined therapy.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo que causa una progresiva pérdida de memoria, alteraciones conductuales y psicológicas y pérdida de autonomía, además de una sobrecarga familiar y del entorno social. La posibilidad de que la causa de la enfermedad sea una interacción entre predisposición genética y factores ambientales ha provocado que actualmente los tratamientos sean globalizadores, con el fin de que puedan abordar las diversas necesidades que plantea el paciente y sus familiares¹. Estos tratamientos intentan mejorar los recursos del paciente y los cuidadores. Así, no sólo se sustentan en el tratamiento farmacológico, sino en programas de estimulación cognitiva²⁻⁵, conductual^{6,7} o ambiental^{8,9}, así como en el mantenimiento de las habilidades residuales y las actividades de la vida diaria o la recuperación de lo olvidado^{10,11}.

El tratamiento farmacológico per se sólo apunta a un alivio sintomático. Estudios llevados a cabo sobre los efectos a corto plazo del tratamiento farmacológico con donepezilo en la EA recogen una mejora tanto en áreas cognitivas como en tareas de la vida diaria^{12,13}. Otros encuentran que este fármaco actúa eficazmente tanto en funciones cognitivas como en el humor^{14,15}, mientras que algunos investigadores aseguran que el riesgo de deterioro comparado con el grupo que recibe placebo se reduce en un 38%¹⁶. Sin embargo, parece que los fármacos son incapaces de evitar el deterioro a largo plazo de los pacientes, lo que justifica la búsqueda de alternativas como los tratamientos no farmacológicos. Estos tratamientos parten de la idea de que, a pesar del declive propio de la EA, los pacientes mantienen la capacidad para aprender en los estadios leve y moderado¹⁷. El aprendizaje se manifiesta en los cambios de conducta, adecuación a nuevos estímulos y ambientes, y en la mejora de habilidades instrumentales¹⁸. Los efectos en el pensamiento representativo son menores, ya que en estas fases se encuentra muy deteriorado¹⁹. En una revisión realizada por Spector et al²⁰, con tratamientos no farmacológicos de orientación a la realidad de menos de un año de duración, encuentran mejoría en el área cognitiva; otros investigadores han encontrado los mismos resultados con programas de estimulación cognitiva²¹. No ocurre lo mismo en otras investigaciones que recogen resultados negativos tras evaluar el seguimiento del tratamiento con estimulación cognitiva²². Algunos investigadores consideran que la eficacia de los tratamientos, tanto en tareas cognitivas como funcionales, está en la sistematización²³. Estudios recientes apuestan por el mantenimiento de los tratamientos a largo plazo de más de un año de duración, ya que la sistematización de la intervención en el tiempo puede proporcionar más beneficios, como muestran los resultados de investigaciones llevadas a cabo con tratamientos farmacológicos con donepezilo²⁴⁻²⁶. Algunos trabajos realizados con tratamiento combinado de estimulación cognitiva y donepezilo recogen también resultados positivos, tanto en funciones cognitivas como en mejora

de la calidad de vida²⁷. No obstante, otros investigadores aseguran que los resultados en este tipo de intervenciones breves no se generalizan en otros contextos²⁸. Aun así, es fundamental reconocer que los resultados de estudios realizados con más de 2 años de duración, independientemente del tratamiento aplicado, donepezilo o estimulación cognitiva, muestran que los individuos presentan la progresión del declive característico de la EA^{29,30}. Otros investigadores aseguran que la eficacia de los tratamientos con memantina en los EA moderados debe valorarse en aspectos como ahorrar costes sanitarios, aumentar la independencia del paciente y retrasar la institucionalización³¹. En este sentido, otros investigadores aseguran que el hecho de que esta enfermedad sea progresiva no debe disuadirnos de seguir aplicando los tratamientos tanto farmacológicos como cognitivos y conductuales por el efecto positivo que tienen en la calidad de vida, tanto del paciente como de sus familias¹⁷.

De la revisión presentada se desprende que, hoy por hoy, los tratamientos multidimensionales pretenden retrasar el mayor tiempo posible el deterioro y mejorar la calidad de vida de los pacientes, de sus familias y del entorno social²⁷. El objetivo de nuestro estudio es mostrar que si se mantiene un tratamiento combinado de fármaco y estimulación en períodos moderadamente avanzados de la EA, el deterioro global del estatus cognitivo se producirá de un modo más gradual y menos intenso.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos

La muestra inicial consistió en 50 pacientes con EA que presentaban un estadio FAST ≥ 4 , con una edad media \pm desviación estándar de $77,9 \pm 6,2$ años, que asistían al Centro de Estancias Diurnas Odón Alonso de León. Todos los sujetos presentan un nivel educativo básico. La Gerencia Territorial de Servicios Sociales de León derivaron a los sujetos. Todos los pacientes incluidos en el estudio estaban diagnosticados de EA al menos un año antes de iniciar el estudio y los que tomaban fármaco iniciaron el tratamiento con el estudio, que el Servicio de Geriátrica y Neurología del Hospital de León prescribió.

A su inclusión, todos los sujetos cumplían el criterio del DSM-III-R y NINCDS-ADRDA para la demencia tipo Alzheimer³². El Comité Ético Médico en el Hospital de León aprobó el proyecto. Para su participación, todos los cuidadores o representantes legales firmaron el consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron: demencia grave (FAST ≥ 6), pérdida de toda capacidad para el discurso, pérdida de habilidades psicomotoras básicas (vestirse, orientarse en el espacio familiar, comer), no seguir órdenes secuenciadas, que presentasen depresión según el Servicio de Neurología o que no prestasen su consen-

miento. Tras una primera selección se excluyó a 7 pacientes que presentaban un grado de deterioro grave.

A todos los sujetos se les aplicaron 3 escalas especializadas: Mini-Mental State Examination (MMSE)³³, la Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog)³⁴ y el Functional Staging of Dementia of the Alzheimer's Type (FAST)³⁵.

Intervención

Se asignó a los pacientes a los diferentes grupos de tratamiento de modo aleatorizado y ciego al evaluador, según orden de lista. Se aplicaron 2 tipos diferentes de tratamiento: a) un tratamiento farmacológico mediante donepezilo a dosis diaria de 10 mg, y b) un programa de estimulación cognitiva que comprendía 7 áreas de estimulación: a) orientación con 2 grados de dificultad que los determinaba el tipo de pregunta (aparece una imagen de la catedral y se pregunta ¿vives en León? o ¿dónde vives?, según el grado de dificultad); b) esquema corporal (imitar ejercicios que aparecen en la pantalla o recordar y repetir los ejercicios de la pantalla, según el grado de dificultad); c) familia y sociedad (aparecen la imagen de una familia y se pregunta quién es el hijo de todas las personas que aparecen en pantalla o que nos digan el grado de parentesco, según el grado de dificultad); d) cuidado de sí mismo (aparece secuencias de poner algo al fuego y lo que se debe o no hacer); e) reminiscencia (aparecen imágenes de personas conocidas, así como monumentos y se pregunta quién o qué es, según el grado de dificultad); f) actividades de la vida diaria (aparecen secuencias de ir a la compra, coger un autobús, recoger la mesa), y g) animales, personas o cosas (relacionar imágenes que aparecen en pantalla según oficios, convivencia, lugares habituales). Este programa estaba informatizado y se llevó a cabo en grupos de 4 personas. Los estímulos visuales consistían en fotografías de situaciones cotidianas a través del ordenador y una pantalla de televisor. El investigador informaba de los éxitos y los fracasos y daba pautas para ejecutar las tareas a modo de preguntas directas o más abstractas, según los 2 grados de dificultad. Las imágenes se acompañaban de efectos de sonido cuando así se requería (sonido de un autobús, batir un huevo, sonidos de animales, etc.). Era importante que las sesiones se hicieran en grupo, porque aumentaba el grado de motivación de los individuos³⁶. Los individuos acudían al centro de día a recibir exclusivamente el programa de estimulación cognitiva mencionado diariamente, de lunes a viernes, con una duración de 45 min y los fines de semana las familias reforzaban los ejercicios en casa.

La muestra se subdividió en 4 grupos según el tratamiento administrado: grupo 1 (n = 12 sujetos), que recibió estimulación cognitiva; grupo 2 (n = 13), que recibió tratamiento farmacológico; grupo 3 (n = 12), que recibió tratamiento combinado (fármaco y estimulación cognitiva), y grupo 4 (n = 13), sin tratamiento.

El tiempo medio de la investigación ha sido de 2 años. Aunque la muestra inicial era de 50 pacientes, en el último año de estudio fallecieron 10, con la siguiente distribución: en el grupo 1, 2 sujetos; en el 2, 2 pacientes, y en el 3 también 2 sujetos. Finalmente, el grupo 4, compuesto por 13 sujetos que no recibían ningún tratamiento, cuando dejaban de acudir al centro, se les visitaba a domicilio una vez al mes para ver cómo se encontraban. En este grupo, en el último año fallecieron 4 sujetos.

Al cabo del primer y segundo año se realizó una evaluación de retest con las mismas pruebas del inicio de la investigación.

Análisis de datos

Las variables dependientes consideradas en este estudio fueron las pruebas MMSE, ADAS-Cog y la escala FAST. Los análisis de datos para las puntuaciones de estas pruebas se han realizado en todos los casos del mismo modo, mediante un ANOVA para medidas repetidas 4 x 3 (tratamiento x medida). Es decir, 4 tipos de tratamiento (farmacológico, cognitivo, combinado y control) y 3 evaluaciones a los pacientes (línea de base, 1.ª medida, 2.ª medida). En el caso del FAST, sólo se han considerado como significativas las comparaciones en las que las puntuaciones bajan o suben una unidad entera (de 4 a 3, de 4 a 5, etc.). Adicionalmente, se han realizado comparaciones a posteriori de medias corregidas siguiendo la técnica de Bonferroni. Para todas las comparaciones se estimó significativa una diferencia con $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la tabla 1 se describen los datos clínicos y demográficos generales de los participantes, en los que se observa que son similares en cuanto a edad y valores iniciales del FAST, pero no así en cuanto a la distribución por sexos.

Cambios en el MMSE

Para el MMSE se puede observar (fig. 1) que tanto los efectos principales de «tratamiento» y «medida» como la interacción entre éstos son significativos. En primer lugar, se describe un efecto significativo del «tratamiento» ($F_{3,36} = 29,14$; $p < 0,0001$) en el sentido de que el grupo control muestra globalmente puntuaciones más bajas que el resto de los grupos (diferencia estimada de 10 puntos). Además, las comparaciones de medias entre control y los otros grupos son siempre muy significativas ($p < 0,0001$). Sin embargo, no hay diferencias entre los grupos que reciben tratamiento entre sí ($p > 0,05$). También es significativo el efecto de la «medida» ($F_{2,72} = 29,14$; $p < 0,0001$). En este caso, lo que se observa es que, independientemente del tratamiento recibido, hay una ligera mejora en la 1.ª medida ($p < 0,05$) después de iniciarse el tratamiento, seguida de una bajada acentuada de las puntuaciones

TABLA 1. Características demográficas y funcionales basales de los participantes que sobrevivieron los 2 años de duración del estudio, según el grupo de intervención

Grupo	n	Edad media ± DE	Sexo*	FAST, media ± DE
Estimulación cognitiva	10	79,3 ± 4,8	1 V/9 M	4,1 ± 0,3
Tratamiento farmacológico	11	77,0 ± 3,4	4 V/7 M	4,1 ± 0,3
Tratamiento combinado	10	80,0 ± 6,6	5 V/5 M	4,5 ± 0,5
Control (sin tratamiento)	9	78,4 ± 5,9	4 V/5 M	4,7 ± 0,5

DE: desviación estándar; FAST: Functional Staging of Dementia of the Alzheimer's Type³⁵; M: mujeres; V: varones.

*p < 0,05.

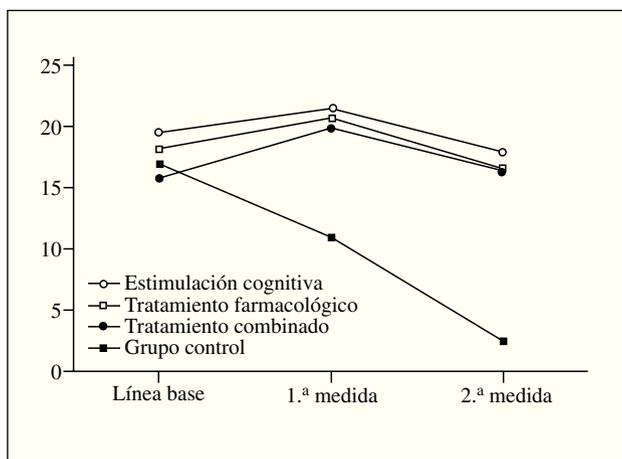


Figura 1. Variación del MMSE (Mini-Mental State Examination) según el grupo de tratamiento.

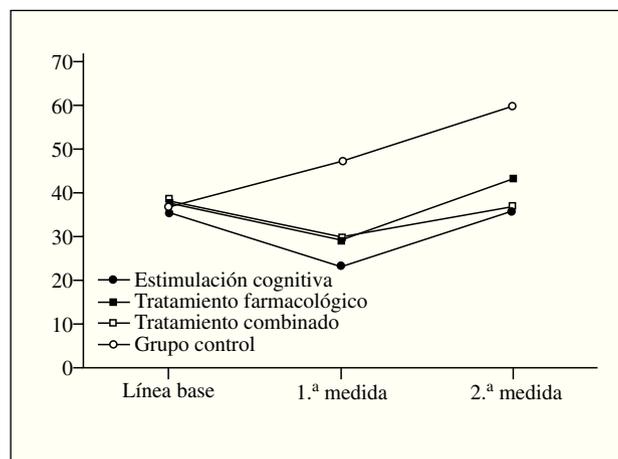


Figura 2. Variación de la escala ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale) según el grupo de tratamiento.

en la 2.ª medida ($p < 0,0001$). Finalmente, se estimó el efecto de la interacción «tratamiento» × «medida» ($F_{6,72} = 53,31$; $p < 0,0001$), cuyos resultados significativos se analizan de 2 modos. Primero, se determinan las diferencias entre grupos con la fijación de la «medida». Así se observa que, en la línea de base, el grupo de tratamiento combinado tiene valores MMSE significativamente más bajos que el grupo de estimulación cognitiva ($p < 0,001$), aunque en general el grupo combinado tiene puntuaciones más bajas en comparación con los otros grupos. En la 1.ª medida, el grupo control muestra puntuaciones significativamente más bajas que el resto de los grupos ($p < 0,0001$), lo que se repite exactamente en la 2.ª medida ($p < 0,0001$). Para complementar estos análisis, se evalúan las diferencias entre medidas con la fijación de cada grupo. En el grupo de estimulación cognitiva hay una subida de las puntuaciones en la 1.ª medida tras iniciarse el tratamiento ($p < 0,001$) y una bajada en la 2.ª medida. Esta bajada en la 2.ª medida es significativa tanto en comparación con la línea de base ($p < 0,05$), aunque débil y mucho más fuerte si se compara con la 1.ª medida ($p < 0,0001$). En el grupo de tratamiento farmacológico ocurre exactamente lo mismo con los mismos valores de significación. El grupo de tratamiento combinado es ligeramente distinto, en el sentido de que hay una subida de puntuaciones en la 1.ª medida postratamiento ($p < 0,0001$) y una bajada

en la 2.ª medida ($p < 0,0001$); sin embargo, en este caso las medidas de línea de base y la 2.ª medida se mantienen iguales, lo cual podría indicar que este grupo se deteriora menos. No obstante, aquí es donde hay que tener en cuenta que este grupo de pacientes tiene un MMSE significativamente más bajo que los otros grupos, lo cual puede afectar a la interpretación del efecto. Finalmente, el grupo control es completamente diferente de los otros grupos, ya que se va produciendo una bajada paulatina de las puntuaciones, que es especialmente intensa al comparar la 1.ª medida con la 2.ª ($p < 0,0001$).

Variación del ADAS-Cog

El ADAS-Cog se comporta de una manera muy similar al MMSE (fig. 2). El efecto principal de «tratamiento» es significativo ($F_{3,36} = 10,66$; $p < 0,0001$) e idéntico a lo reflejado más arriba, es decir, que el grupo control tiene puntuaciones más bajas de forma global, sin tener en cuenta el momento en el que se les mida ($p < 0,0001$). De igual modo, no hay diferencias en los grupos con tratamiento. El efecto de la «medida» ($F_{2,72} = 67,11$; $p < 0,0001$) también es idéntico a lo reseñado para el MMSE. En este caso, las puntuaciones bajan en la 1.ª medida tras el tratamiento y suben significativamente en la 2.ª, de tal modo que no son sólo superiores a la 1.ª medida ($p <$

0,0001), sino incluso superiores a la línea de base ($p < 0,0001$). Esto indica que todos los pacientes, independientemente del tratamiento que reciban, se deterioran a los 2 años, al menos según el ADAS. Por último, se describe la interacción «tratamiento» \times «medida» con una relación significativa ($F_{6,72} = 19,19$; $p < 0,0001$). De nuevo se observan las diferencias entre grupos con la fijación de la «medida». En la línea de base no hay diferencias entre grupos, lo cual es distinto al MMSE donde el grupo de tratamiento combinado puntuaba más bajo. En la 1.ª medida, se observa que el grupo control puntúa más alto que los otros ($p < 0,0001$), lo cual se confirma en la 2.ª medida ($p < 0,0001$). Esto último es muy importante, ya que demuestra que a pesar de que los pacientes tratados se deterioran en la 2.ª medida hasta alcanzar o empeorar los valores de la línea de base, ese deterioro es menor que en el grupo control, cuyas puntuaciones siempre se mantienen a un grado mucho más alto.

Por último, una vez fijado el grupo, se analiza el efecto de la «medida». Así, en el grupo de estimulación cognitiva se aprecia una bajada significativa de las puntuaciones en la 1.ª medida ($p < 0,0001$) y una subida en la 2.ª ($p < 0,0001$), que mantiene las puntuaciones igual que en la línea de base. En el grupo de tratamiento farmacológico ocurre exactamente lo mismo, bajada en la 1.ª medida ($p < 0,0001$) y subida en la 2.ª. Lo que ocurre en este caso es que las puntuaciones suben por encima de lo visto en línea de base, aunque esa diferencia no es estadísticamente significativa. Si lo hubiera sido se podría haber afirmado más categóricamente que este grupo se deteriora más a largo plazo. El grupo de tratamiento combinado se comporta de igual modo, bajada en la 1.ª medida y subida en la 2.ª. Aquí de nuevo hay una pequeña diferencia en la 2.ª medida, ya que, aunque las puntuaciones suben, no llegan a alcanzar la línea de base. Del mismo modo que con el grupo de tratamiento farmacológico (pero justo al contrario), si esa diferencia hubiera sido significativa, se podría postular que este grupo se deteriora menos que los demás a largo plazo, pero la diferencia no es significativa. Finalmente, en el grupo control se observa la subida paulatina de las puntuaciones con cada medida ($p < 0,0001$).

Cambios en la escala FAST

En primer lugar, se analiza el efecto del «tratamiento» ($F_{3,36} = 24,20$; $p < 0,0001$) que sigue la tendencia marcada por las anteriores pruebas, es decir, el FAST es más alto de forma global en el grupo control, sin tener en cuenta el momento en que se mide. No hay diferencias en los otros grupos (fig. 3). Sin embargo, en el efecto de la «medida», aunque los resultados son significativos ($F_{2,72} = 75,38$; $p < 0,0001$), su interpretación es diferente. Dado que sólo se han considerado significativas las diferencias en las que se aumenta o se baja una unidad entera en la escala FAST, no hay diferencias entre la línea de base y la 1.ª medida tras iniciar el tratamiento (el FAST se mantiene en 4), pero sí entre la 2.ª medida y las restantes ($p < 0,0001$), ya que los pacientes empeoran de modo general

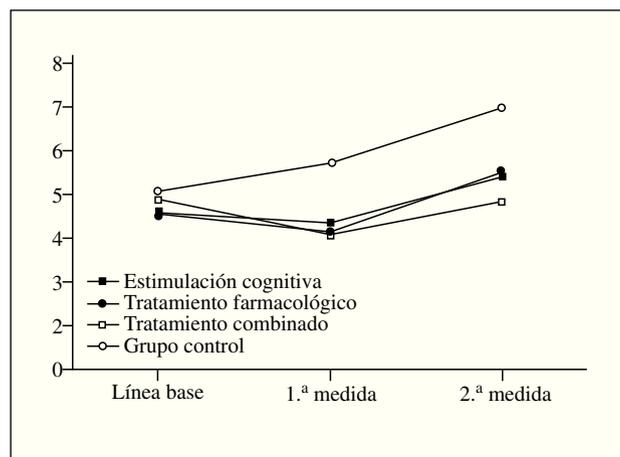


Figura 3. Variación del FAST (Functional Staging of Dementia of the Alzheimer's Type) según el grupo de tratamiento.

hasta obtener un FAST medio de 5. Aunque este análisis considera a los grupos de forma global, sin tener en cuenta las diferencias por tratamiento, la conclusión es que los pacientes empeoran a largo plazo. La interacción «tratamiento» \times «medida» ($F_{6,72} = 10,12$; $p < 0,0001$) permite observar que los valores del FAST se modifican en cada medida y en cada grupo. Así, partiendo de que no hay diferencias en la línea de base (la gravedad es idéntica), tras la 1.ª medida postratamiento se establecen claras diferencias entre los controles y el resto de los grupos ($p < 0,0001$), ya que, mientras éstos suben a FAST 5, los restantes grupos tienden a bajar hacia el estadio 3. En la 2.ª medida, los controles han empeorado todavía más hasta llegar como media a FAST 6, mientras los otros se mantienen cerca del 5. En este punto parece que los que han recibido tratamiento farmacológico están ligeramente peor (FAST 5) que los del combinado (FAST 4), pero es una diferencia muy ligera y no significativa. Lo que sí se puede afirmar es que los participantes en el grupo de tratamiento combinado se mantienen como media en la última medida en FAST 4, mientras todos los demás están en estadio 5 (farmacológico y cognitivo) o 6 (control). Si se analizan las diferencias por «medida» independientemente del grupo, se observa que el grupo de estimulación cognitiva presenta FAST más alto en la 2.ª medida comparado con la 1.ª y con la línea de base, lo que indica deterioro a largo plazo. El grupo de tratamiento farmacológico es especial en este caso, ya que mejora mucho en la 1.ª medida (según el FAST), pero también empeora significativamente en la 2.ª medida en la comparación tanto con la línea de base como respecto a la 1.ª medida ($p < 0,0001$). En el grupo combinado las puntuaciones mejoran en la 1.ª medida ($p < 0,0001$) y luego empeoran otra vez hasta ponerse al nivel de la línea de base, aunque a diferencia de los de tratamiento farmacológico no se deterioran significativamente con respecto a la línea de base. Como en las escalas anteriores, el grupo control se va deteriorando significativamente con cada medida ($p < 0,0001$).

Como resumen, parece que todos los grupos salvo el control mejoran significativamente en la 1.^a medida tras el inicio del tratamiento. Las diferencias, aunque muy leves, aparecen en la 2.^a medida. De modo general, todos empeoran, no obstante en los grupos cognitivo y farmacológico ese deterioro es incluso superior del que aparecía en la línea de base, mientras que en el grupo combinado parece que el deterioro es menor, y los pacientes se mantienen en valores similares a los del inicio.

DISCUSIÓN

Los resultados presentados demuestran que en el primer año de tratamiento los individuos que presentan deterioro cognitivo moderado y que han recibido tratamiento, tanto combinado como estimulación cognitiva y farmacológica, mejoran significativamente en las pruebas del MMSE, ADAS-Cog y FAST. Por el contrario, el grupo de control muestra puntuaciones significativamente más bajas en todas las pruebas. En este sentido, la comparación con los resultados de otras investigaciones muestran algunas diferencias. Se describen tanto mejoras en aspectos cognitivos^{2-5,20-22} como en aspectos conductuales⁶⁻⁹, funcionales^{10,11} y emocionales (menor ansiedad). Estos últimos síntomas son referidos tanto por parte del paciente^{14,15} como de sus cuidadores, expresado por ellos verbalmente³⁷. Sin embargo, en el presente estudio se ha comprobado que tras el segundo año de seguimiento todos los individuos se deterioran independientemente del tratamiento aplicado; evolución similar a la descrita en estudios llevados a cabo con individuos que presentan deterioro cognitivo leve³⁸. Los individuos con EA, independientemente de la fase de deterioro en la que se encuentren, muestran mejora cognitiva, estabilización funcional y menos problemas conductuales^{39,40} cuando reciben tratamiento a corto plazo. Sin embargo, esta mejora no continúa a largo plazo y la enfermedad presenta la progresión característica, aunque menos intensa y más gradual que los que no recibieron ningún tratamiento. Por otro lado, entre los familiares de los pacientes que reciben tratamiento también se observan menos quejas de conducta al igual que han encontrado otros investigadores^{30,41,42}. Otros aseguran que la progresión del paciente en un año no tiene relación con la proporción del declive en un futuro²⁹. En nuestro estudio tampoco hemos podido observar una regularidad en las puntuaciones al comparar las puntuaciones del primer año y el segundo.

La evolución de la enfermedad es diferente según sea el grado de deterioro en el que se encuentra el individuo y el tratamiento recibido. En nuestro estudio, los grupos con deterioro moderado que recibieron tratamiento combinado han mantenido a largo plazo las puntuaciones de todas las pruebas en línea de base. El grupo que ha recibido sólo estimulación cognitiva se ha comportado de modo similar, ya que ha mantenido en valores de línea de base las puntuaciones en el ADAS-Cog, prueba que mide de modo más sensible los cambios de los in-

dividuos en deterioro como lo muestran otros investigadores⁴³. Sin embargo, el grupo que recibió exclusivamente tratamiento farmacológico pareció estar sujeto a un proceso de más deterioro cognitivo que el resto de los grupos.

Los individuos que reciben tratamiento farmacológico muestran una evolución diferente, según el grado de deterioro. Los individuos con deterioro moderado se benefician de éste durante el primer año¹²⁻¹⁶ y se deterioran por debajo de la línea de base en el segundo año. Sin embargo, los individuos con un estadio leve inician el deterioro al año de seguimiento. En este sentido, algunos estudios han recomendado el tratamiento cognitivo en las fases iniciales de la enfermedad y no es hasta fases más avanzadas de la enfermedad cuando habría de sumarse el tratamiento farmacológico⁴⁴. No obstante, nuestros datos demuestran que, tanto en un grado de deterioro como en otro, los grupos de pacientes tratados muestran un declive menos intenso y progresivo con respecto a los individuos del grupo de control. Esto indica que los pacientes, independientemente del deterioro, se benefician del tratamiento en términos de que la enfermedad no progresa con tanta virulencia como en los que no reciben tratamiento. Según nuestros resultados, los individuos que reciben tratamiento bajan sus puntuaciones dentro de los parámetros esperados, mientras que el grupo de control baja sus puntuaciones anuales en el MMSE por debajo de la pérdida anual aceptada de 1,8-4,2 puntos^{17,27}.

El hecho de que los individuos con mayor deterioro se beneficien más de los tratamientos que los individuos que tienen un menor deterioro puede comprobarse en estudios de otros autores, en los que se señala que a corto plazo la proporción de mejora en los individuos con un grado de deterioro leve es de 1,5 puntos en el MMSE, mientras que los individuos con un grado de deterioro moderado es de 3,25 puntos⁴⁵. En este estudio hemos constatado que estos mismos resultados se confirman a largo plazo.

La efectividad de las intervenciones se mide en cuanto que mantienen durante más tiempo la independencia, suponen menos coste económico y emocional, tanto a las familias como a la sociedad, retrasan la institucionalización del paciente y, finalmente, a pesar de una tendencia progresiva hacia el deterioro, ésta parece lejos de ser tan intensa y devastadora como la que presentan los individuos que no reciben ningún tipo de tratamiento^{28,31}. Nosotros hemos observado que los individuos del grupo de control bajan una media de 6,62 y de 8,29 puntos el primer y segundo año, respectivamente. Además, de las 10 personas fallecidas en el seguimiento del segundo año, 4 pertenecían al grupo que no recibían tratamiento y 6 habían sido institucionalizadas durante el estudio; de lo que podemos concluir que los individuos que no reciben tratamiento y/o se institucionalizan tienen más posibilidades de empeorar, como también han encontrado otros investigadores³¹.

El hecho de comprobar que el tratamiento retarda el deterioro o incluso que se pueda revertir parcialmente^{10,11} hace que se planteen consideraciones éticas, como la de cuándo conviene comenzar a intervenir con los individuos que presentan deterioro cognitivo. Por otro lado, si se plantea tratamiento, ¿cuál sería más conveniente: fármaco o estimulación? A pesar del gran esfuerzo que desde la investigación se hace para entender las señales, los síntomas y las causas subyacentes de la demencia, se ha dedicado poca atención a la demencia temprana característica de las personas que no han alcanzado los 65 años⁴⁶. No obstante, en algunos de los estudios farmacológicos, llevados a cabo con individuos en etapas tempranas de enfermedad, se asegura que, a fecha de hoy, a pesar de que ningún fármaco cura la EA, sí se retrasa el deterioro. A este respecto, estos investigadores plantean iniciar el tratamiento con fármacos cuando el individuo todavía no cumple el criterio de diagnóstico de EA, es decir, cuando presenta deterioro cognitivo leve, ya que podría cambiar la evolución de la enfermedad, lo que para el paciente puede suponer alargar la autonomía y mejorar su calidad de vida¹. No obstante, se precisan más investigaciones en este sentido para concluir datos más certeros.

Las investigaciones con tratamiento de estimulación cognitiva en estadios tempranos de la EA son más habituales y los resultados son esperanzadores, ya que algunos investigadores hablan de neurogénesis en los individuos que se mantienen física e intelectualmente activos⁴⁷. Estudios recientes proponen tratamientos de psicoestimulación más ecológicos^{32,48}, con el fin de que lleguen a mayor número de población. Consideramos este tipo de propuesta muy acertada, si tenemos en cuenta que, con la edad disminuye la estimulación cognitiva⁴⁹, y que la transición del envejecimiento normal a la EA parece ser continuo y no discreto⁵⁰.

Entre las limitaciones del presente trabajo se encuentran el bajo número de participantes en cada grupo de intervención, así como las pérdidas ocurridas durante el seguimiento, aunque los resultados homogéneos apuntan a la consolidación de los resultados presentados.

Las investigaciones futuras deben dirigirse a estudiar la eficacia de los tratamientos combinados lo más tempranamente posible, sin esperar a que la demencia se haga explícita, y poder medir de modo objetivo lo que esto también supone para los cuidadores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marksteiner J, Schmidt R. Treatment strategies in Alzheimer's disease with a focus on early pharmacological interventions. *Drugs Aging*. 2004;21:415-26.
2. Zemke R. Taking a bite of the apple: Computer activities in a senior day care center. *Phys Occup Ther Ger*. 1988;19:189.
3. Habib M, Joannette Y, Puel M. Démences et syndromes démentiels. Approche neuropsychologique. Paris: Masson; 1991.
4. Israel L. Memory and mental stimulation. Assessment in clinical trials. En: Brainerd CJ, Reyna VF, editors. *Developmental Psychology*. Amsterdam: Elsevier Science Publisher; 1985.
5. Lapp D. Don't forget! New York: McCraw-Hill; 1987.
6. Yliff M. Les comportements agressifs en milieu institutionnel: un modèle d'analyse multidimensionnel. En: Joris T, editor. *Congrès Gerontologique de Liège. Société Belge de Gerontologie et de Gériatrie*; 1988. p. 19-26.
7. Yliff, M, Brach B, Ronvaux B. Etats démentiels et troubles de l'orientation dans l'espace familial: évaluation et traitement. En: Levesque L, Marot O, editors. *Un déficit simplement humain: des soins pour les personnes âgées atteintes de déficits cognitifs*. Montreal: Editions du Renouveau Pédagogique; 1988.
8. Patterson RL, Moon JR. Ageing. En: Hersen M, Bellack AS, editors. *Handbook of clinical behaviour therapy with adults*. New York: Plenum Press; 1985. p. 582-99.
9. Folsom JC. Reality orientation for the elderly patient. *J Geriatr Psychiatry*. 1968;1:291-307.
10. Weintraub S, Baratz R, Mesulam MM. Daily living activities in the assessment of dementia. En: Corkin T, editor. *Alzheimer's Disease: A report of Progress*. New York: 1982; p. 189.
11. Skurla E. Direct Assessment of Activities of Daily Living in Alzheimer's Disease. *J Am Geriatr Soc*. 1988;36:97.
12. Winblad B, Engedal K, Soinen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, et al, for the Donepezil Nordic Study Group. Donepezil Nordic Study Group: A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology*. 2001;57:489-95.
13. Onofri M, Thomas A, Luciano AL, Iacono D, Di Rollo A, D'Andreamatteo G, et al. Donepezil versus vitamin E in Alzheimer's disease: Part 2: mild versus moderate-severe Alzheimer's disease. *Clin Neuropharmacol*. 2002;25:207-15.
14. Perlis ML, Smith MT, Orff HJ, Andrews PJ, Gillin JC, Giles DE. The effects of an orally administered cholinergic agonist on REM sleep in major depression. *Biol Psychiatry*. 2002;51:457-62.
15. Ito T, Yamadera H. The efficacy of donepezil in Alzheimer's disease. *J Nippon Med Sch*. 2002;69:379-82.
16. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, Rogers SL, Perdomo CA, et al. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology*. 2001;57:481-8.
17. Van der Linden M, Juillerat AC. Neuropsychological rehabilitation in early stage Alzheimer's disease: principles, methods and perspectives. *Rev Neurol (Paris)*. 2004;160 (4 Pt 2):S64-70.
18. Tárraga L. Terapias blandas: programa de psicoestimulación integral. Alternativa terapéutica para las personas con enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*. 1998;27 Supl 1:S51-S62.
19. Reisberg B, Franssen EH, Hasan SM, Monteiro I, Boksay I, Souren LE. Retrogenesis: clinical, physiologic and pathologic mechanisms in brain aging, Alzheimer's and other dementing processes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;3:28-36.
20. Spector A, Orrell M, Davies S, Woods B. Orientación a la realidad para demencia (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*. Update Software. Oxford: 2000.
21. Breuil V, De Rotrou J, Forette F, Tortrat D, Ganancia-Ganem A, Frambourt A, et al. Cognitive stimulation of patients with dementia: preliminary results. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1994;9:211-7.
22. Gerber GJ, Prince PN, Snider HG, Atchison K, Dubois L, Kilgour JA. Group activity and cognitive improvement among patients with Alzheimer's disease. *Hosp Community Psychiatry*. 1991;42:843-5.
23. Loewenstein DA, Acevedo A, Czaja SJ, Duara R. Cognitive rehabilitation of mildly impaired Alzheimer disease patients on cholinesterase inhibitors. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004;12:395-402.
24. Bryson HM, Benfield P. Donepezil. *Drugs Aging*. 1997;10:234-9.
25. Nobili F, Vitali P, Canfora M, Girtler N, De Leo C, Mariani G, et al. Effects of long-term Donepezil therapy on rCBF of Alzheimer's patients. *Clin Neurophysiol*. 2002;113:1241-8.
26. Rogers SL. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dementia*. 1996;7:293-303.
27. Spector A, Thorgrimsem L, Woods B, Royan L, Davies S, Butterworth M. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2003;183:248-54.

28. Cahn-Weiner DA, Malloy PF, Rebok GW, Ott BR. Results of a randomized placebo-controlled study of memory training for mildly impaired Alzheimer's disease patients. *Appl Neuropsychol*. 2003;102:15-23.
29. Salmon DP, Thal LJ, Butters N, Heindel WC. Longitudinal evaluation of dementia of the Alzheimer type: a comparison of 3 standardized mental status examinations. *Neurology*. 1990;40:1225-30.
30. Abrisqueta-Gomez J, Canali F, Viera VL, Aguiar AC, Ponce CS, Brucki SM, et al. A longitudinal study of a neuropsychological rehabilitation program in Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62:778-83.
31. Jones RW, McCrone P, Guillaume C. Cost effectiveness of memantine in Alzheimer's disease: an analysis based on a probabilistic Markov model a UK perspective. *Drugs Aging*. 2004;21:607-20.
32. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34:939-44.
33. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the mental state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98.
34. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1984;141:1356-64.
35. Reisberg B, Ferris SH, Anand R, De Leon MJ, Schneck MK, Buttinger C, et al. Functional staging of dementia of the Alzheimer's type. *Ann NY Acad Sci*. 1982;435:481-3.
36. Wilson BA, Moffat N. The development of group memory therapy. En: Wilson M, editor. *Clinical management of memory problems*. San Diego: Singular Publishing Group; 1992.
37. Zarit SH, Stephens MA, Townsend A, Greene R. Stress reduction for family caregivers: effects of adult day care. *J Gerontol B Psychol Sci*. 1998;53:S267-77.
38. Chapman SB, Weiner MF, Rackley A, Hynan LS, Zientz J. Effects of cognitive-communication stimulation for Alzheimer's disease patients treated with donepezil. *J Speech Lang Hear Res*. 2004;47:1149-63.
39. Bonner LT, Peskind ER. Pharmacologic treatments of dementia. *Med Clin North Am*. 2002;86:657-74.
40. Rockwood K, Graham JE, Fay S. Goal setting and attainment in Alzheimer's disease patients treated with donepezil. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:500-7.
41. Requena C, López-Ibor MI, Maestú F, Campo P, López-Ibor JJ, Ortiz T. Effects of cholinergic drugs and cognitive training on dementia. *Dement Geriatr Cog Disord*. 2004;18:50-4.
42. Requena C, Maestú F, Campo P, Fernández A, López-Ibor JJ, Ortiz T. Effects of cholinergic drugs and cognitive training on dementia: 2-years follow-up. *Dement Cog Geriatr Disord*. 2006;22:339-45.
43. Rogers SL, Farlow MR, Mohs RC. A 24 week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*. 1998;50:136-45.
44. Parnetti L. Pharmacological treatment of non-cognitive disturbances in dementia disorders. *Mech Ageing Dev*. 2001;122:2063-9.
45. Tárraga L. Estrategia no farmacológica del deterioro cerebral senil y demencia. *Medicine*. 1994;6:44-53.
46. Forbes K. A multi-disciplinary approach to diagnosis and assessment in early-onset dementia. *Cortex*. 2005;41:90-5.
47. McKhann G. New Neurons for Aging Brains. *Ann Neurol*. 2002;52:133-4.
48. Poon P, Hui E, Dai D, Kwok T, Woo J. Cognitive intervention for community-dwelling older persons with memory problems: telemedicine versus face-to-face treatment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20:285-6.
49. Salthouse TA, Berish DE, Miles JD. The role of cognitive stimulation on the relations between age and cognitive functioning. *Psychol Aging*. 2002;17:548-57.
50. Backman L. The link between knowledge and remembering in Alzheimer's disease. *Scand J Psychol*. 1998;39:131-9.